

Philipps



Universität
Marburg

Präoperative Erwartungsoptimierung und deren psychoneuroimmunologische Effekte bei herzchirurgischen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Stefan Salzmann
aus Gießen

Marburg an der Lahn, September 2017

Vom Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1080) am _____ als Dissertation angenommen.

Erstgutachter: **Prof. Dr. Winfried Rief**

Zweitgutachter: **Dr. Frank Euteneuer**

Tag der mündlichen Prüfung: 02.11.2017

Danksagung

Die Danksagung ist nicht Bestandteil dieser Veröffentlichung.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Zusammenfassung und Abstract | 3 |
| 1.1 Zusammenfassung..... | 3 |
| 1.2 Abstract..... | 6 |
| 2 Hintergrund..... | 8 |
| 2.1 Die Koronare Herzkrankheit..... | 8 |
| 2.2 Einflussfaktoren auf die Genesung nach einer aortokoronaren Bypass-Operation | 10 |
| 2.2.1 Erwartungen..... | 10 |
| 2.2.2 Stress..... | 12 |
| 2.2.3 Zusammenspiel von Stress und Erwartungen | 14 |
| 3 Darstellung des Dissertationsvorhabens | 18 |
| 3.1 Relevanz und Herleitung der Fragestellungen | 18 |
| 3.2 Fragestellungen und Ziele des Dissertationsvorhabens..... | 22 |
| 4 Zusammenfassung der Studien | 24 |
| 4.1 Studie 1: Patientenerwartungen optimieren: Beschreibung einer präoperativen Kurzintervention am Beispiel von Patienten vor einer Bypass-Operation | 24 |
| 4.2 Studie 2: Untersuchung der Effekte einer präoperativen psychologischen Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung auf physiologische Stressparameter nach einer aortokoronaren Bypass-Operation sowie deren Zusammenhang mit krankheitsbedingter Beeinträchtigung | 26 |
| 4.3 Studie 3: Die Effekte einer präoperativen psychologischen Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung auf pro-inflammatorische Parameter nach einer aortokoronaren Bypass-Operation..... | 29 |
| 4.4 Studie 4: Effekte psychologischer Kurzinterventionen vor einem Stressor modulieren die Cortisol-Antwort nach einem akuten Stressor..... | 32 |
| 5 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick | 35 |
| 5.1 Einschränkungen | 37 |
| 5.2 Perspektiven für die Forschung..... | 39 |
| 5.3 Implikationen für die klinische Praxis..... | 42 |
| 5.4 Fazit..... | 44 |
| Literatur | 45 |
| Appendix | 54 |
| A. Studien | 54 |
| A.1 Studie 1 | 54 |

| | | |
|-----|--------------------------------|-----|
| A.2 | Studie 2 | 90 |
| A.3 | Studie 3 | 100 |
| A.4 | Studie 4 | 114 |
| B. | Lebenslauf | 150 |
| C. | Eidesstattliche Erklärung..... | 153 |

1 Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der weltweit führenden Ursachen für Morbidität, krankheitsbedingte Beeinträchtigung, Erwerbsunfähigkeit und Mortalität (Go et al., 2014; Halaris, 2013; Murray & Lopez, 2013; Naghavi et al., 2015). Die aortokoronare Bypass-Operation hat sich als Goldstandard für die Behandlung für Patienten mit schwerer KHK durchgesetzt (Cohen et al., 2011). Ein substanzieller Teil der Patienten profitiert nach der Operation jedoch nicht in dem Ausmaß, wie es die Chirurgen von einem medizinischen Standpunkt aus erwarten würden (Hawkes, Nowak, Bidstrup & Speare, 2006). Krankheitsbedingte Beeinträchtigung und gesundheitsbezogene Lebensqualität können unbefriedigend bleiben, obwohl die Herzfunktion wieder ausreichend hergestellt ist (Hawkes et al., 2006).

Erwartungen spielen bei einer aortokoronaren Bypass-Operation eine wichtige Rolle für das Behandlungsergebnis (Auer et al., 2016; Juergens, Seekatz, Moosdorf, Petrie & Rief, 2010). Eine Optimierung präoperativer Erwartung hat also das Potenzial postoperative Ergebnisse positiv zu beeinflussen. Deshalb wurde die PSY-HEART-Studie (PSYchologische Intervention bei HERZchirurgischen Patienten) durchgeführt. Sie sollte untersuchen, ob mit Hilfe einer Erwartungsoptimierung die langfristigen Operationsergebnisse herzchirurgischer Patienten verbessert werden können. Dazu wurden in einer prospektiven dreiarmligen randomisierten klinischen Studie mit einem 6-Monats-Follow-Up 124 Patienten, die vor einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation standen, randomisiert. Die Patienten erhielten entweder die präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung (EXPECT), eine supportive präoperative psychologische Kurzintervention, die sich auf emotionale Unterstützung, jedoch nicht auf Erwartungen fokussierte (SUPPORT) oder ausschließlich medizinische Standardbehandlung (SMC; ohne präoperative psychologische Gespräche). Innerhalb dieses größeren Projekts sind die Studien 1-3 entstanden sind.

Im Rahmen der ersten Fragestellung dieser kumulativen Dissertation sollte eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung für Patienten vor einer aortokoronaren Bypass-Operation entwickelt und beschrieben werden. In Studie 1 konnte gezeigt werden, dass die Intervention von den Patienten gut angenommen wurde und neben dem „Alltagsgeschäft“ einer herzchirurgischen Station durchführbar war.

Da Stress mit der Entstehung von Erkrankungen assoziiert ist (Chrousos, 2009; Nater, Skoluda & Strahler, 2013), durch Erwartungen beeinflusst wird (Goldstein, 2010; Lazarus & Folkman, 1987; Ursin & Eriksen, 2010) und den Zusammenhang zwischen Erwartungen und Behandlungsergebnissen erklären könnte, sollten in Studie 2 & 3 die Effekte der erwartungsoptimierenden Intervention auf physiologische Stress- (Studie 2) und pro-inflammatorische Parameter (Studie 3) untersucht werden. Studie 2 konnte zeigen, dass beide psychologischen präoperativen Interventionen postoperativ zu einem signifikant niedrigeren Adrenalin-Level führten, während niedrigere Adrenalin-Level mit einer geringeren krankheitsbedingten Beeinträchtigung 6 Monate nach der Operation assoziiert waren. In Studie 3 konnte gezeigt werden, dass beide präoperativen Interventionen zu niedrigeren postoperativen Interleukin-8-Konzentrationen im Vergleich zur SMC-Gruppe führten, während sich ein spezifischer Effekt für die Erwartungsintervention im Sinne geringerer Interleukin-6-Level im Vergleich zur SMC-Gruppe sechs Monate nach der Operation zeigte.

Um die Ergebnisse aus den Studien 1-3 zu vertiefen, wurde in Studie 4 eine neue psychologische Kurzintervention zur spezifischen Steigerung persönlicher Kontrollerwartungen vor einem Stressor mit einer Dankbarkeits- sowie einer Ablenkungs-Interventionen in einer gesunden Stichprobe verglichen. Dabei sollten die Effekte auf die wahrgenommene sowie biologische Stressreaktion nach einem akuten Stressor in einem experimentellen Design untersucht werden. Die Erwartungs- und die Ablenkungsintervention zeigten einen stressreduzierenden Effekt auf Cortisol nach einem akuten Stressor im Vergleich zur Dankbarkeitsgruppe, wobei Optimismus und dispositionelle Dankbarkeit die Interventionseffekte moderierten.

In der vorliegenden Dissertation ist es gelungen im Rahmen der PSY-HEART-Studie zu zeigen, dass eine neu entwickelte präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung bei Patienten, die vor einer aortokoronaren Bypass-Operation stehen, die postoperative physiologische Stressantwort positiv beeinflussen kann und sich dies im Sinne einer geringeren krankheitsbedingten Beeinträchtigung positiv auf Langzeitergebnisse (sechs Monate nach der Operation) auswirkt. Auch in einem experimentellen Design konnte eine kurze erwartungsoptimierende Intervention vor einem Stressor die physiologische Stressreaktion nach einem Stressor reduzieren. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung präoperativer Erwartungen und legen nahe, eine solche Intervention in die Standardversorgung zu integrieren.

1.2 Abstract

Coronary heart disease (CHD) is one of the world's leading causes for morbidity, disability, inability to work and mortality (Go et al., 2014; Halaris, 2013; Murray & Lopez, 2013; Naghavi et al., 2015). Coronary artery bypass graft (CABG) surgery has become the gold standard for the treatment of severe cases of CHD (Cohen et al., 2011). A significant amount of patients undergoing CABG surgery to treat coronary artery disease does not benefit to the extent surgeons would predict from a medical perspective (Hawkes et al., 2006). Patients' disability and health-related quality of life can remain unsatisfactory, although heart functioning has been restored successfully (Hawkes et al., 2006).

Patients' expectations contribute substantially to treatment effects in CABG surgery (Auer et al., 2016; Juergens et al., 2010). Optimizing expectations may thus have the potential to optimize postoperative outcomes. Therefore, the PSY-HEART trial (Psychological intervention in HEART surgery patients) was conducted. This study aimed to examine, whether optimized expectations in CABG surgery patients would be able to improve postoperative long-term outcomes. In a prospective three-arm randomized controlled trial with a six months follow-up, 124 patients scheduled to undergo CABG surgery were randomized to either a brief psychological intervention to optimize patients' expectations (EXPECT), a brief supportive preoperative psychological intervention (SUPPORT) or standard medical care (SMC) only. Studies 1-3 in this dissertation are part of the PSY-HEART trial.

The goal of study 1 was to develop and describe a brief preoperative psychological intervention to optimize expectations of patients undergoing CABG surgery. In study 1 we were able to show that this intervention was well accepted by the patients and is feasible during everyday routine in a cardiac surgery setting.

Since stress is associated with disease development (Chrousos, 2009; Nater et al., 2013), influenced by expectations (Goldstein, 2010; Lazarus & Folkman, 1987; Ursin & Eriksen, 2010) and may explain the association between expectations and treatment outcomes, study 2 & 3 were aiming to examine the effects of the expectation optimiz-

ing intervention on postoperative physiological stress (study 2) and pro-inflammatory parameters (study 3). Results of study 2 indicated, that both of the preoperative psychological interventions were able to buffer postoperative adrenaline levels compared to the SMC group, while lower postoperative adrenaline levels were associated with lower disability levels six months after surgery. In study 3 we were able to show that both preoperative psychological interventions led to lower postoperative interleukin-8 increases compared to SMC only, and a specific intervention effect for the expectation optimizing intervention in terms of lower interleukin-6 levels six months after surgery compared to SMC only.

Study 4 was conducted to deepen the findings of the studies 1-3 and to examine whether a psychological intervention to specifically increase personal control expectations prior to stress compared to a gratitude and a distraction intervention would lead to a lower subjective and physiological stress response after an acute stressor in an experimental design in a healthy sample. The expectation optimizing intervention and the distraction intervention led to significant lower cortisol levels after stress compared to the gratitude intervention. Personality traits moderated intervention effects.

As a part of the PSY-HEART trial this dissertation was able to show, that a brief preoperative psychological intervention to optimize expectations in patients before undergoing CABG surgery is capable of positively influencing the postoperative stress response and that this has positive effects on long-term surgery outcomes. In an experimental design it was shown that a brief psychological intervention prior to stress is able to alter the physiological stress response after a stressor. These findings also underline the relevance of preoperative expectations in medical settings in general and suggest the implementation of a similar intervention into standard medical care.

2 Hintergrund

2.1 Die Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Erkrankung der Herzkranzgefäße und beschreibt die oft durch Arteriosklerose bedingte Veränderung der Koronararterien (Herzkranzgefäße). Durch Arteriosklerose wird der Durchmesser der Herzkranzgefäße verengt bzw. das Gefäß vollkommen blockiert, sodass es zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung und einer damit einhergehenden verminderten Sauerstoffversorgung der Herzmuskulatur kommt (Erdmann, 2011). Das entstehende Ungleichgewicht aus Sauerstoffbedarf und Sauerstoffverfügbarkeit wird als Ischämie oder Koronarinsuffizienz bezeichnet und endet unbehandelt oft tödlich (Ziemer & Haverich, 2010). Die KHK ist eine der weltweit führenden Ursachen für Morbidität, krankheitsbedingte Beeinträchtigung, Erwerbsunfähigkeit und Mortalität (Go et al., 2014; Halaris, 2013; Murray & Lopez, 2013; Naghavi et al., 2015). Die aortokoronare Bypass-Operation (*engl. coronary artery bypass graft surgery (CABG)*) hat sich als Goldstandard für die Behandlung für Patienten mit schwerer KHK durchgesetzt (Cohen et al., 2011) und ist eine der am häufigsten durchgeführten elektiven großen chirurgischen Eingriffe (OECD, 2015). In Deutschland kommen auf 100.000 Einwohner jährlich etwa 132 Bypass-Operationen, sodass in 2015 etwa 52.000 Bypass-Operationen durchgeführt wurden (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 2016). Bei der aortokoronaren Bypass-Operation werden nach einer Durchtrennung und Spreizung des Brustbeins eine oder mehrere „Umleitungen“ (*engl. bypass*) am offenen Herzen gelegt, um die Koronarstenosen (Engstellen) zu überbrücken und eine ausreichende Durchblutung sowie Sauerstoffversorgung wiederherzustellen. Zur Überbrückung werden oft die linke Brustwandarterie sowie Venen genutzt, die aus dem Bein oder Arm des Patienten entnommen werden. Um eine Operation am offenen Herzen zu ermöglichen, wird kurzzeitig ein Herzstillstand herbeigeführt, wobei eine Herz-Lungen-Maschine in dieser Zeit die Pumpfunktion des Herzens über-

nimmt. Diese Intervention hat sich gegenüber anderen Interventionsmöglichkeiten wie z.B. der Aufdehnung der Engstellen mittels Ballon oder Stents durchgesetzt, ist jedoch invasiver.

Mit Hilfe der aortokoronaren Bypass-Operation kann für etwa 90 Prozent der Patienten eine Beseitigung oder deutliche Verminderung der krankheitsbedingten Symptome wie Enge in der Brust, Luftnot oder verringerte körperliche Leistungsfähigkeit erreicht werden (Ziemer & Haverich, 2010). Obwohl sich die Durchführung und die Ergebnisse von Bypass-Operationen über die vergangenen Jahrzehnte hinweg stark verbessert haben, profitiert ein substanzieller Teil der operierten Patienten nicht in dem Ausmaß, wie es die Chirurgen von einem medizinischen Standpunkt aus erwarten würden (Hawkes et al., 2006). Krankheitsbedingte Beeinträchtigung und gesundheitsbezogene Lebensqualität können unbefriedigend bleiben, obwohl die Herzfunktion wieder ausreichend hergestellt ist (Hawkes et al., 2006). Früher wurden die Ergebnisse von Bypass-Operationen vor allem im Hinblick auf Variablen wie Mortalität und Morbidität beurteilt, wobei in den vergangenen Jahren Parameter wie Lebensqualität und krankheitsbedingte Beeinträchtigung an Bedeutung gewonnen haben (Hawkes et al., 2006; Jokinen, Hippeläinen, Turpeinen, Pitkänen & Hartikainen, 2010). Selbst bei sehr invasiven medizinischen Prozeduren wie der Behandlung von Herzerkrankungen durch eine aortokoronare Bypass-Operation, hängen die Behandlungsergebnisse also nicht allein von den chirurgischen Fähigkeiten oder medizinischen Faktoren ab, sondern scheinen einen multifaktoriellen Ansatz zu benötigen, um die bestmöglichen Langzeit-Ergebnisse für Patienten erzielen zu können (Blasi, Harkness, Ernst, Georgiou & Kleijnen, 2001; Hawkes et al., 2006; Jonas et al., 2015; Mondloch, Cole & Frank, 2001).

2.2 Einflussfaktoren auf die Genesung nach einer aortokoronaren Bypass-Operation

2.2.1 Erwartungen

Erwartungen können als Annahmen über die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis oder Ergebnis eintreten wird, bezeichnet werden (Price, Finniss & Benedetti, 2008) und spielen im Rahmen medizinischer Fragestellungen bzw. bei einer großen Anzahl an Erkrankungen eine bedeutende Rolle (Kaptchuk & Miller, 2015; Schedlowski, Enck, Rief & Bingel, 2015). Beispielsweise konnten Studien den Zusammenhang zwischen positiven Erwartungen und einem günstigerem Behandlungsverlauf bzw. Behandlungsergebnis bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Broadbent, Ellis, Thomas, Gamble & Petrie, 2009; Juergens et al., 2010; Petrie, Cameron, Ellis, Buick & Weinman, 2002), Schlaganfall (Jones & Riazi, 2011), Krebs (Nestoriuc et al., 2016), Erkrankungen des Bewegungsapparates (van den Akker-Scheek, Stevens, Groothoff, Bulstra & Zijlstra, 2007), Verletzungen (Murgatroyd et al., 2016), Schmerzen (Peerdeman, van Laarhoven, Peters & Evers, 2016) oder Adipositas (Crane, Ward, Lutes, Bowling & Tate, 2017) nachweisen.

Bereits präoperativ sind positive Erwartungen unabhängig von medizinischen Risikofaktoren (z.B. Pumpfunktion des Herzens) wichtige Prädiktoren für eine höhere Lebensqualität, eine geringere Depressivität und eine geringere krankheitsbedingte Beeinträchtigung (Juergens et al., 2010), einen besseren physischen Gesundheitszustand (Rimington, Weinman & Chambers, 2010), einen schnelleren postoperativen Erholungsprozess (Holmes, Fornaresio, Miller, Shuman & Ad, 2016) und eine geringere Rate an postoperativer Reshospitalisierung aufgrund von Komplikationen (Tindle et al., 2012) nach einer Bypass-Operation. Nach einem Herzinfarkt sagen positive Patientenerwartungen eine schnellere Rückkehr an den Arbeitsplatz (Petrie et al., 2002) sowie weniger Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts (Cherrington, Moser, Lennie & Carol, 2004) vorher. Der Zusammenhang zwischen positiven präoperativen Erwartungen und einer höheren postoperativen Lebensqualität wurde auch in einer Meta-Analyse unabhängig von der Art der Operation und

Krankheitsschwere gefunden (Auer et al., 2016). Optimistischere Einstellungen, also generalisierte positive Ergebniserwartungen, gehen mit geringeren Rehospitalisierungsraten nach einer Bypass-Operation einher (Scheier et al., 1999) und sagen sogar Langzeit-Überlebensraten bei Herzpatienten voraus (Barefoot et al., 2011). Bemerkenswert ist hierbei, dass Patientenerwartungen hinsichtlich ihrer zukünftigen krankheitsbedingten Beeinträchtigung unabhängig von medizinischen Risikofaktoren (wie z.B. die Pumpfunktion des Herzens) zu sein scheinen (Laferton, Auer, Shedden-Mora, Moosdorf & Rief, 2015).

Bisherige präoperative psychologische Interventionen konnten zeigen, dass präoperative Erwartungen modifiziert werden können und dies einen positiven Einfluss auf die Regeneration von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen haben könnte. So konnten Petrie und Kollegen (2002) bei Patienten mit einem Herzinfarkt demonstrieren, dass eine psychologische Intervention dazu in der Lage ist, Erwartungen nach einem Herzinfarkt zu modifizieren und sich dies in verbesserten Erholungsraten niederschlägt. Diese Studie konnte unter Einbezug der jeweiligen Ehepartner der Patienten repliziert werden (Broadbent et al., 2009). Bei herzchirurgischen Patienten konnten präoperative psychologische Interventionen bereits dazu genutzt werden, um generelle Risikofaktoren zu verändern und die körperliche Fitness sowie das Wissen über die eigene Erkrankung zu verbessern (Furze et al., 2009; Herdy et al., 2008). Allerdings ist die generelle Wirksamkeit von präoperativen Interventionen für herzchirurgische Patienten noch nicht eindeutig geklärt (Guo, 2015; Ziehm, Rosendahl, Strauss, Mehnert & Koranyi, 2017). Darüber hinaus gibt es bisher noch keine Studie, die versucht hat, spezifisch präoperative Erwartungen herzchirurgischer Patienten zu optimieren.

Ausgehend von den dargestellten Studienergebnissen erscheint eine Erwartungsoptimierung mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse nach einer Bypass-Operation – unabhängig von einer bestmöglichen rein medizinischen Versorgung – zu optimieren, äußerst relevant und wünschenswert, da nicht nur die Lebensqualität vieler Menschen verbessert, sondern auch massive Kosten eingespart werden könnten.

2.2.2 Stress

Stress wird als weiterer wichtiger Einflussfaktor für die Entstehung und Verschlimmerung von psychischen und körperlichen Erkrankungen – vor allem der KHK – angesehen und ist mit wichtigen Gesundheitsvariablen wie beispielsweise der empfundenen Lebensqualität bzw. krankheitsbedingten Beeinträchtigung assoziiert (Chrousos, 2009; Cohen, Janicki-Deverts & Miller, 2007; Nater et al., 2013; Steptoe & Kivimäki, 2013).

Als Stress bzw. Stressor kann dabei allgemein alles bezeichnet werden, was von einer Person als Bedrohung für das körperliche oder psychische Wohlbefinden wahrgenommen wird (McEwen, 1998a). Als Stressantwort wird die Reaktion einer Person auf einen Stressor bezeichnet. Die psychobiologische Stressantwort umfasst das Zusammenspiel des Zentralnervensystems (ZNS) und der Peripherie des Körpers. Die ZNS-Antwort bezieht Hirnareale des Hypothalamus und des Hirnstamms mit ein, während die Stresskomponenten in der Peripherie hauptsächlich aus der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA- oder HPA-Achse), des sympatho-adrenalen-Nebennierenmark (SAM)-Systems und dem parasympathischen System bestehen, wobei die beiden letztgenannten gemeinsam das Autonome Nervensystem (ANS) bilden (Nater et al., 2013). Diese Systeme interagieren eng mit dem Immunsystem (Sternberg, 2006). Typische Stressparameter, die im Rahmen der Stressforschung erfasst werden sind Cortisol (als Indikator für die Aktivität der HHNA-Achse), Adrenalin, Noradrenalin oder Alpha-Amylase (als Indikatoren für die Aktivität des ANS) sowie pro-inflammatorische Zytokine (als Indikatoren für die Aktivität des Immunsystems) (Nater et al., 2013).

Wie auch bei anderen „großen“ Operationen, stellt eine aortokoronare Bypass-Operation einen massiven körperlichen sowie psychischen Stressor dar (Dobson, Longnus, Miceli & Dobson, 2015), der mit erhöhten Stress- und Entzündungsparametern wie Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol oder auch Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP) einhergeht (Desborough, 2000; Hoda et al., 2006; Roth-Isigkeit et al., 1998). Eine verlängerte oder überschießende Stressreaktion während

oder nach einer großen Operation ist mit einem höheren Risiko für negative Ereignisse (z.B. Herzinfarkt) verbunden (Dobson et al., 2015). Nicht nur physischer Stress, der bei einer aortokoronaren Bypass-Operation z.B. durch die Eröffnung des Brustkorbs und die damit verbundenen Gewebsverletzungen entsteht, sondern auch psychischer Stress ist im Rahmen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert (Dimsdale, 2008; Krantz, Sheps, Carney & Natelson, 2000; Rozanski, Blumenthal & Kaplan, 1999; Steptoe & Kivimäki, 2012, 2013). So stellen sowohl Depression als auch Angst Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach einer aortokoronaren Bypass-Operation dar (Tully & Baker, 2012).

Studien konnten zeigen, dass die erhöhte Ausschüttung von Adrenalin als Stressreaktion die Wundheilung beeinträchtigt (Broadbent & Koschwanez, 2012; Kim et al., 2013; Sivamani et al., 2009), mit einer verminderten Aktivität des Immunsystems (Rosenne et al., 2014), einer eingeschränkten Herzfunktion (Abraham et al., 2009), Stresskardiomyopathie (Paur et al., 2012; Wittstein, 2012; Wittstein et al., 2005) oder einem höheren Risiko für myokardiale Ischämie (Wilmore, 2002) assoziiert ist. Andere Studien konnten zeigen, dass der präoperative Cortisolspiegel über den Tagesverlauf ein Prädiktor für negative postoperative kardiale Ereignisse (z.B. Herzinfarkt) ist (Ronaldson et al., 2015). Höhere postoperative Cortisol-Konzentrationen waren in einer anderen Studie mit einem höheren Risiko an postoperativen Delirien assoziiert, wobei Patienten mit einem postoperativen Delirium eine höhere Rate an Komplikationen und eine längere Liegedauer aufwiesen (Mu et al., 2010).

Auch Entzündungsprozesse spielen sowohl im Rahmen der KHK sowie bei anderen Erkrankungen eine kritische Rolle und werden zunehmend mit wahrgenommenem Stress in Verbindung gebracht oder sogar als Teil der Stressreaktion angesehen (Halaris, 2013; Hansson, 2005; Libby & Theroux, 2005; Steptoe, Dockray & Wardle, 2009). Wahrgenommener Stress sowie die Verabreichung von Adrenalin sind im Tiermodell mit höheren IL-6-Leveln assoziiert, die ein Marker für Entzündungsprozesse im Körper darstellen und selbst wiederum mit einer Reihe von negativen kar-

dialen Ereignissen assoziiert sind (Halaris, 2013; Papanicolaou, Wilder, Manolagas & Chrousos, 1998; Steptoe, Hamer & Chida, 2007) aber auch mit der generellen Entstehung von Atherosklerose in Verbindung gebracht werden (Hansson, 2005). Studien konnten zeigen, dass höhere Level an IL-6, Interleukin-8 (IL-8) oder CRP als typische pro-inflammatorische Marker, die in Folge einer Stressreaktion ausgeschüttet werden, bei Personen mit einem Herzinfarkt oder instabiler Angina Pectoris erhöht sind, während höhere Werte gleichzeitig mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Biasucci et al., 1996; Halaris, 2013; Lindahl, Toss, Siegbahn, Venge & Wallentin, 2000; Ridker, Rifai, Rose, Buring & Cook, 2002).

Ein „zu viel“ an Stress ist also vor allem im Rahmen einer Ausnahmesituation wie einer aortokoronaren Bypass-Operation mit negativen kardialen Ereignissen oder einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert. Eine übermäßige Aktivierung der körpereigenen Stressachsen (HHNA- und SAM-Achse) könnte klinische Ergebnisvariablen beeinflussen (Cohen et al., 2007).

2.2.3 Zusammenspiel von Stress und Erwartungen

Bisherige Studien konnten zeigen, dass in Bezug auf die Genesung nach einer Herzoperation sowohl Erwartungen als auch Stress eine Rolle spielen (Auer et al., 2017; Cohen et al., 2007; Juergens et al., 2010; Ronaldson et al., 2015). Bislang ist aber weder geklärt, über welche Mechanismen Erwartungen die Genesung beeinflussen, noch wodurch physiologischer Stress im Rahmen einer Herzoperation neben den medizinischen Eingriffen und der medikamentösen Behandlung (z.B. durch Beta-Blocker) beeinflusst wird.

Nach verschiedenen Stressmodellen gelten Erwartungen als ein wichtiger Einflussfaktor auf die Stressreaktion eines Individuums (Lazarus & Folkman, 1987; Ursin & Eriksen, 2010). Die Erwartung hinsichtlich des Auftretens eines bestimmten Ereignisses (z.B. das Halten einer Präsentation) und die Erwartung mit dieser Situation adä-

quat umgehen zu können (z.B. zu wissen, dass man in der Vergangenheit schon erfolgreich Präsentationen gehalten hat) oder nicht umgehen zu können (z.B. zu erwarten, dass man sich blamieren wird) haben Einfluss auf den wahrgenommenen Stress und die damit einhergehenden physiologischen Veränderungen (Lazarus & Folkman, 1987; Ursin & Eriksen, 2010). Studien konnten zeigen, dass die antizipatorische Einschätzung einer Situation, also der erwartete Stress, mit dem Ausmaß der anschließenden physiologischen Stressantwort assoziiert ist (Gaab, Rohleder, Nater & Ehler, 2005). Eine hohe persönliche Kontrollerwartung, die mit einer reduzierten physiologischen Stressreaktion assoziiert ist (Steptoe & Appels, 1989; Ursin & Eriksen, 2010; Wirtz et al., 2007), scheint dabei wichtiger zu sein als die objektive Möglichkeit Kontrolle auszuüben (McEwen, 2007; Ursin & Eriksen, 2010). Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass Unkontrollierbarkeit als ein wichtiger Bestandteil eines Stressors angesehen wird, um einen bedeutsamen Cortisolanstieg auszulösen (Dickerson & Kemeny, 2004).

Das in Abbildung 1 dargestellte Modell der Stressantwort und der Entwicklung allostatischer Last (McEwen, 1998b) beschreibt, dass jeder Organismus in Anforderungssituationen danach strebt sich bestmöglich anzupassen. Dabei sind nicht die objektiven Eigenschaften einer Situation entscheidend, sondern die Wahrnehmung und Beurteilung einer Person, also der wahrgenommene bzw. erwartete Stress. Das Gehirn kann daher als das wichtigste Organ für die Stressantwort angesehen werden (Lazarus & Folkman, 1987; McEwen, 2007). Als Stressantwort werden die physiologischen, emotionalen, kognitiven sowie behavioralen Reaktionen einer Person auf einen Stressor bezeichnet, mit deren Hilfe die Anpassung an den Stressor erfolgt. Individuelle Unterschiede haben Einfluss darauf, was als Stress wahrgenommen wird (z.B. durch unterschiedliche Erfahrungen oder Persönlichkeitsvariablen wie Optimismus), aber auch auf die physiologische Stressantwort (z.B. unterschiedliche Reaktivität der Stresssysteme).

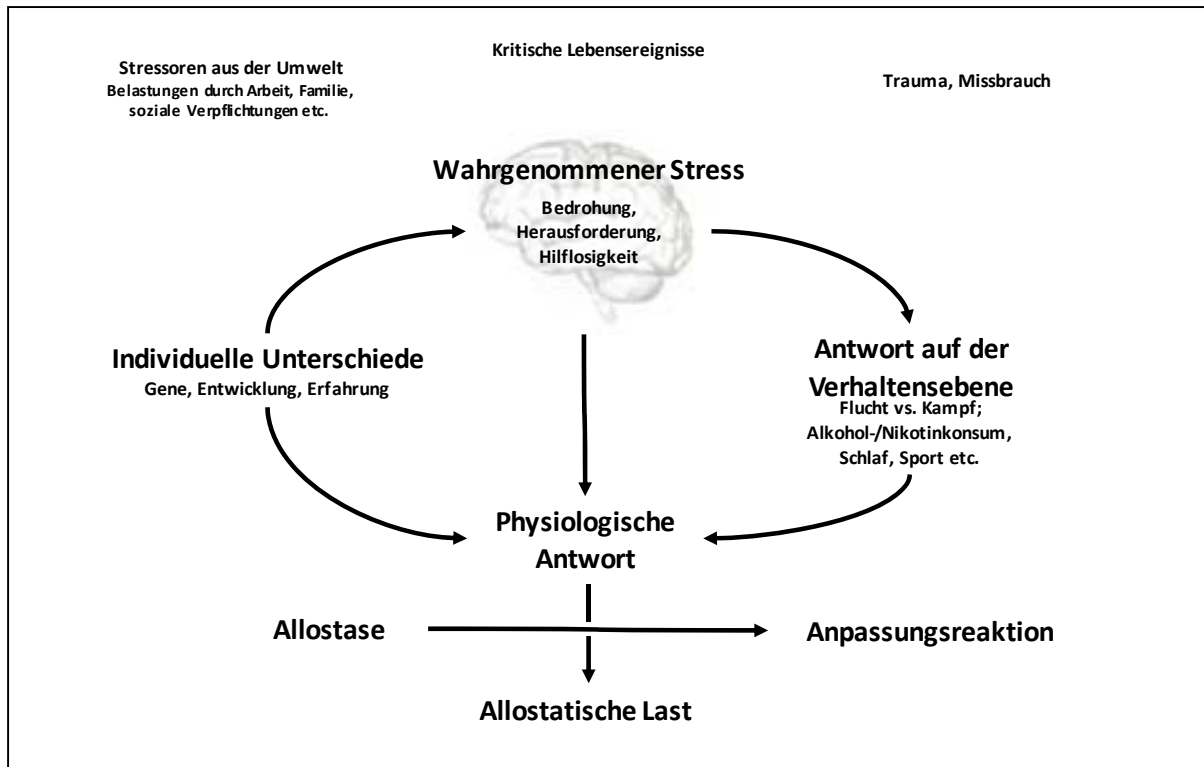


Abbildung 1. Modell der Stressantwort und Entwicklung der allostatischen Last (nach McEwen, 1998b). Dargestellt sind der Ablauf und die Beeinflussung der Stressreaktion, deren Mittelpunkt der individuell wahrgenommene Stress, also die Wahrnehmung und Bewertung der Belastung, ist.

Im Gegensatz zum Konzept der Homöostase, bei der in jeder Situation ein bestimmter fester Soll-Wert aufrechterhalten werden soll (z.B. Körpertemperatur oder pH-Wert), ist das Konzept der Allostase, was Erreichen von Stabilität durch Änderung bedeutet, in diesem Modell dynamischer, da hier der Sollwert je nach Anforderungssituation flexibel verschoben werden kann. So kann z.B. der optimale Blutdruck und die physiologischen Veränderungen (z.B. Ausschüttung von Adrenalin), die notwendig sind, um eine optimale Anpassung an die Situation zu erreichen, je nach körperlicher Aktivität unterschiedlich sein. Allostatistische Reaktionen sind somit zunächst adaptiv sowie protektiv. Allerdings kann es aufgrund von zu häufiger oder zu lang andauernder Anpassungsreaktionen zu allostatistischer Last kommen, die als „Kosten“ oder Abnutzungserscheinungen angesehen werden können. Dies resultiert dann in einer Erschöpfung an körperlichen Ressourcen (allostatistische Last) und erhöht in der Folge das Krankheitsrisiko oder generell die Vulnerabilität eines Indivi-

duums (Logan & Barksdale, 2008; McEwen, 1998a). Personen mit höherer allostatischer Last sind stärker beeinträchtigt oder haben ein höheres gesundheitliches Risiko (Seeman, McEwen, Rowe & Singer, 2001). Von allostatischer Last würde man dann sprechen, wenn einer oder mehrere physiologische Stress- oder proinflammatorische Parameter (z.B. Adrenalin oder IL-6) in einer höheren Konzentration vorliegen als für eine funktionale Reaktion notwendig wäre. Interventionen, die die allostatische Last und die sich daraus ergebenden negativen Auswirkungen verringern könnten, werden daher dringend gesucht (McEwen, 2007).

Obwohl, wie oben geschildert, Erwartungen einen wichtigen Einfluss auf Stresserleben haben und diese auch im Zusammenhang mit Outcomes von Herz-Operationen stehen, gibt es noch keine Studien, die untersucht haben, wie der Zusammenhang zwischen Erwartungen, Stress und Ergebnisvariablen von aortokoronaren Bypass-Operationen ist.

3 Darstellung des Dissertationsvorhabens

3.1 Relevanz und Herleitung der Fragestellungen

Die KHK ist eine der weltweit führenden Ursachen für Morbidität, krankheitsbedingte Beeinträchtigung, Erwerbsunfähigkeit und Mortalität (Go et al., 2014; Halaris, 2013; Murray & Lopez, 2013; Naghavi et al., 2015). Ein substanzieller Teil der Patienten profitiert nach einer aortokoronaren Bypass-Operation jedoch nicht in dem Ausmaß, wie es die Chirurgen von einem medizinischen Standpunkt aus erwarten würden (Hawkes et al., 2006). Deshalb scheint ein multifaktorieller Ansatz notwendig zu sein, um die bestmöglichen Langzeit-Ergebnisse für Patienten erzielen zu können (Blasi et al., 2001; Hawkes et al., 2006; Jonas et al., 2015; Mondloch et al., 2001).

Eine Vielzahl an Studien konnten zeigen, dass Patientenerwartungen über rein medizinische Variablen hinaus einen prädiktiven Wert für die Lebensqualität und andere wichtige Gesundheitsvariablen von Patienten haben, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterziehen (z.B. Auer et al., 2016; Juergens et al., 2010). Dabei sind positivere präoperative Erwartungen mit besseren postoperativen Ergebnissen assoziiert. Eine Optimierung präoperativer Erwartung hat also das Potenzial postoperative Ergebnisse positiv zu beeinflussen. Da die generelle Wirksamkeit von präoperativen Interventionen für herzchirurgische Patienten jedoch noch nicht eindeutig geklärt ist (Guo, 2015; Ziehm et al., 2017) und es bisher keine Studien gibt, die versucht haben, spezifisch präoperative Erwartungen herzchirurgischer Patienten zu optimieren, sollte im Rahmen der ersten Fragestellung dieser Dissertation eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung für Patienten vor einer aortokoronaren Bypass-Operation entwickelt und beschrieben werden. Dabei sollte die Intervention auch neben dem „Alltagsgeschäft“ einer herzchirurgischen Station durchführbar sein und untersucht werden, wie diese Intervention von den Patienten angenommen wird.

Stress ist mit der Entstehung und Verschlimmerung von Erkrankungen im Allgemeinen (Chrousos, 2009; Nater et al., 2013), jedoch auch insbesondere mit der KHK assoziiert. Darüber hinaus ist bekannt, dass Erwartungen eine wichtige Rolle für die physiologische Stressantwort spielen (Lazarus & Folkman, 1987; McEwen, 2007; Ursin & Eriksen, 2010) und mit Ergebnissen nach einer aortokoronaren Bypass-Operation assoziiert sind (Auer et al., 2016; Juergens et al., 2010). Ungeklärt ist bisher jedoch, über welche Mechanismen oben beschriebene Erwartungen, Stress und Langzeitergebnisse nach einer Herzoperation zusammenhängen. Deshalb sollte im Rahmen der zweiten Fragestellung dieser Dissertation untersucht werden, ob eine präoperative Optimierung von Erwartungen die biologische Stressantwort nach einer aortokoronaren Bypass-Operation beeinflussen kann und ob dies für postoperative Langzeitergebnisse eine Rolle spielt.

Neben erhöhten Stressparametern werden auch Entzündungsprozesse als ein wichtiger Faktor bei der Entstehung der KHK sowie anderen Erkrankungen diskutiert (Halaris, 2013; Hansson, 2005), wobei ein enger Zusammenhang zwischen Stress und Entzündungsprozessen angenommen wird (Nater et al., 2013; Sternberg, 2006). Obwohl bereits bekannt ist, dass Erwartungen auch inflammatorische Parameter beeinflussen können (Wirtz et al., 2007), weiß man noch nicht, inwiefern eine präoperative Beeinflussung von Erwartungen ebenfalls einen Einfluss auf inflammatorische Parameter bei KHK-Patienten hat. Im Rahmen der dritten Fragestellung dieser Dissertation sollte daher untersucht werden, inwiefern sich eine präoperative psychologische Kurzintervention positiv auf Entzündungsprozesse im Körper nach einer aortokoronaren Bypass-Operation auswirkt.

Da es eine Vielzahl an unterschiedlichen Erwartungskonstrukten gibt (Laferton, Kube, Salzmann, Auer & Shedden-Mora, 2017) und in bisherigen Studien zur Erwartungsoptimierung mehrere Erwartungen adressiert wurden, bleibt unklar, welche konkreten Erwartungskonstrukte einen Effekt auf psychologische und biologische Variablen haben. Um die in den ersten drei Studien beschriebene präoperative psychologische Intervention so wirksam wie möglich zu gestalten, sollten einzelne

Erwartungskonstrukte hinsichtlich ihrer Effekte genauer untersucht werden. Die persönliche Kontrollerwartung scheint für die psychologische sowie die biologische Stressreaktion eine besondere Rolle zu spielen (Lazarus & Folkman, 1987; Steptoe & Appels, 1989; Ursin & Eriksen, 2010), wobei noch wenig über die zugrundeliegenden Mechanismen zwischen persönlicher Kontrollerwartung und dem Erholungsprozess nach einer Bypass-Operation bekannt ist (Kidd et al., 2016). Um die Ergebnisse aus den Studie 2 und 3 besser verstehen zu können und den möglicherweise stressreduzierenden Effekt hoher persönlicher Kontrollerwartung genauer zu untersuchen, wurde im Rahmen der vierten Fragestellung eine psychologische Kurzintervention zur spezifischen Steigerung persönlicher Kontrollerwartungen mit zwei bereits stärker etablierten Interventionen in einer gesunden Stichprobe verglichen und die Effekte auf die wahrgenommene sowie biologische Stressreaktion untersucht. Dabei sollte der Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf die Interventionseffekte berücksichtigt werden.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte zusammenfassend eine Erwartungen optimierende Kurzintervention für Bypass-Patienten entwickelt und beschrieben werden (Studie 1; siehe auch Abb. 2). Darüber hinaus sollten die Effekte dieser Intervention auf psychoneuroimmunologische Parameter untersucht werden, um mögliche Wirkpfade sowie den Zusammenhang zwischen positiven Erwartungen und positiven Studienergebnissen besser verstehen zu können (Studie 2 & 3; siehe auch Abb. 2). Die Studien 1-3 sind im Rahmen eines größeren Projekts der PSY-HEART-Studie (Psychologische Intervention für HERZchirurgische Patienten) entstanden. Des Weiteren sollte im Rahmen eines experimentellen Settings ein konkretes Erwartungskonstrukt hinsichtlich seiner stressreduzierenden Wirkung genauer untersucht werden, wobei auch die Interaktion zwischen Persönlichkeitseigenschaften und Intervention berücksichtigt wurde (Studie 4; siehe auch Abb. 2). Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen könnten die Behandlung von Patienten vor und nach einer aortokoronaren Bypass-Operation verbessern und einen wichtigen Beitrag für ein besseres Verständ-

nis des Zusammenhangs zwischen Erwartungen, physiologischem Stress und Gesundheit leisten.

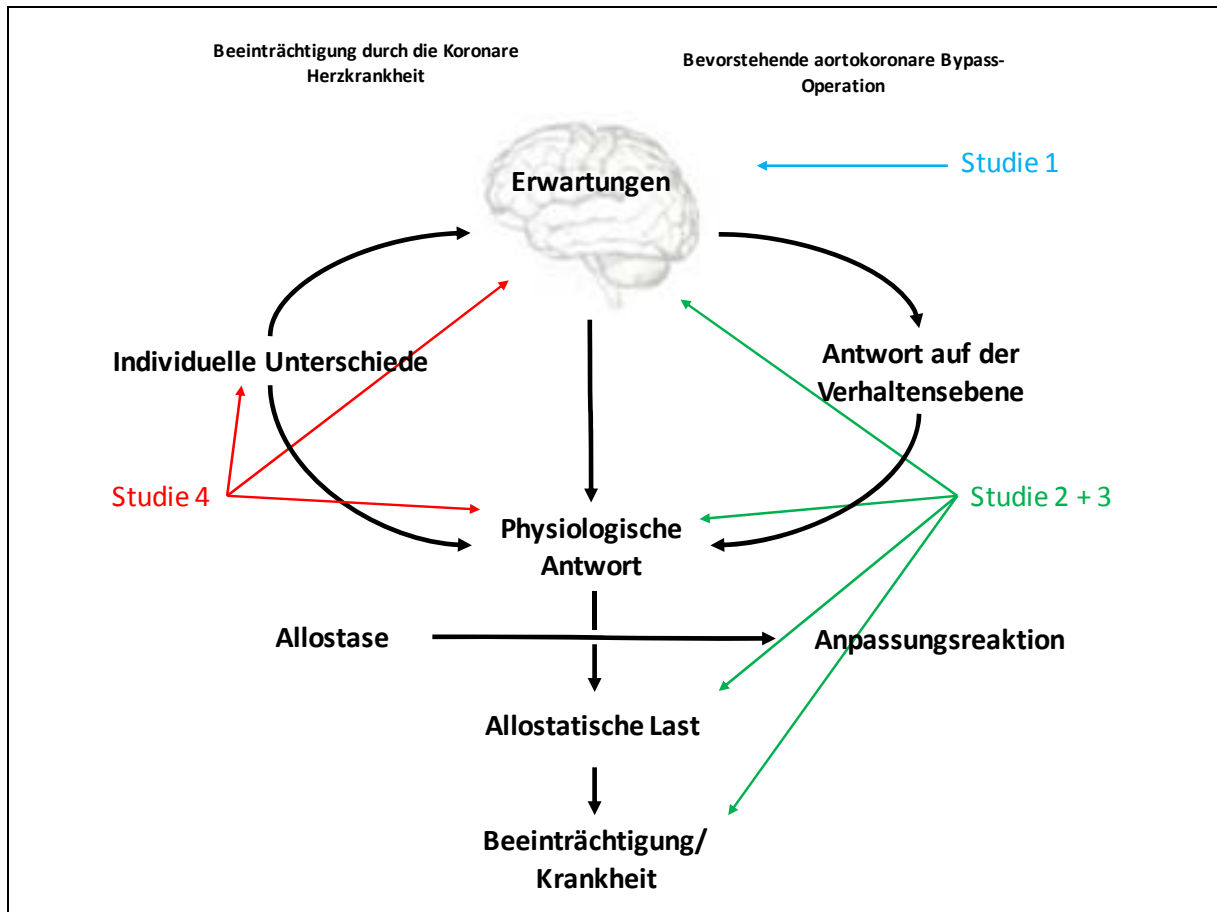


Abbildung 2. Modell der Stressantwort und allostatischen Last in Abhängigkeit von Erwartungen (Abwandlung des Modells der allostatischen Last nach McEwen (1998a)). In dem Modell ist vereinfacht dargestellt mit welchen Teilen des Modells sich die vorliegende Dissertation beschäftigt. Die Studien 1-3 sind im Rahmen eines größeren Projekts (PSY-HEART-Studie) entstanden. Zur besseren Übersicht wurden die Studien 2-3 zusammengefasst, da sie eine sehr ähnliche Fragestellung untersuchten, bei dem eine präoperative psychologische erwartungsoptimierende Intervention für Patienten vor einer aortakoronaren Bypass-Operation durchgeführt wurde. Während sich Studie 1 vor allem der Entwicklung und Beschreibung dieser erwartungsoptimierenden Intervention sowie der Erfassung der Patientenzufriedenheit mit der Intervention widmet, legt Studie 2 den Schwerpunkt auf die Interventionseffekte auf biologische Stressparameter, wobei Studie 3 die Auswirkungen der Intervention auf inflammatorische Parameter untersucht. Studie 4 fokussiert unter Berücksichtigung wichtiger Persönlichkeitsvariablen auf die biologischen und psychologischen Kurzzeiteffekte einer kurzen die persönliche Kontrollerwartung steigernde Intervention nach einem akuten Stressor bei gesunden Probanden.

3.2 Fragestellungen und Ziele des Dissertationsvorhabens

Ausgehend vom bisherigen Forschungsstand sollen in der vorliegenden Dissertation vier Fragestellungen und Ziele untersucht werden (s. auch Abb. 2):

- 1) Wie wird eine präoperative psychologische Intervention von herzchirurgischen Patienten angenommen und ist diese auf einer herzchirurgischen Station durchführbar?
 - Es soll eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung für Patienten, die vor einer aortokoronaren Bypass-Operation stehen, entwickelt und beschrieben werden. Dabei soll die Intervention neben dem „Alltagsgeschäft“ auf einer herzchirurgischen Station durchführbar sein und von den Patienten gut angenommen werden. (Studie 1)
- 2) Welchen Effekt hat eine Erwartungsoptimierung auf die physiologischen Stressparameter bei Patienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation?
 - Es soll untersucht werden, ob eine präoperative psychologische Kurzintervention postoperative physiologische Stressparameter positiv beeinflussen kann und welche Rolle das für postoperative Langzeitergebnisse wie die krankheitsbedingte Beeinträchtigung spielt. (Studie 2)
- 3) Welchen Effekt hat eine Erwartungsoptimierung auf pro-inflammatorische Immunparameter bei Patienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation?
 - Es soll untersucht werden, ob eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung die Entzündungsparameter bei Patienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation positiv beeinflussen kann. (Studie 3)

4) Wie wirkt sich eine psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung im Vergleich zu etablierteren Interventionen auf die subjektive und biologische Stressreaktion nach einem akuten Stressor aus?

- Es soll untersucht werden, ob eine neue psychologische Kurzintervention zur Steigerung persönlicher Kontrollerwartungen vor einem Stressor im Vergleich zu einer dankbarkeitsinduzierenden Intervention und einer Ablenkungsintervention zu einer Reduktion der physiologischen Stressantwort nach einem akuten Stressor führt. Dabei soll auch untersucht werden, ob Persönlichkeitseigenschaften wie Optimismus und dispositionelle Dankbarkeit die Interventionseffekte moderiert.

(Studie 4)

4 Zusammenfassung der Studien

4.1 Studie 1: Patientenerwartungen optimieren: Beschreibung einer präoperativen Kurzintervention am Beispiel von Patienten vor einer Bypass-Operation

Salzmann, S., Laferton, J., Auer, C., Shedden-Mora, M., Wambach, K., & Rief, W. (submitted). Patientenerwartungen optimieren: Beschreibung einer präoperativen Kurzintervention am Beispiel von Patienten vor einer Bypass-Operation. Manuscript submitted for publication in *Verhaltenstherapie*

Hintergrund: Patientenerwartungen sind einer der wichtigsten Wirkmechanismen bei psychotherapeutischen und medizinischen Behandlungen und spielen für die Genesung über medizinische Faktoren hinaus eine wichtige Rolle (Auer et al., 2016; Rief & Glombiewski, 2017; Schedlowski et al., 2015). Vor diesem Hintergrund wurde eine psychologische präoperative Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung entwickelt, um den Genesungsprozess nach Herzoperationen positiv zu beeinflussen. Dieser Artikel beschreibt die psychologische Kurzintervention (EXPECT) und berichtet Evaluationsergebnisse der Intervention aus Patientensicht.

Patienten und Methoden: 124 herzchirurgische Patienten wurden randomisiert und einer von drei Interventionen zugeteilt: (a) Erwartungsoptimierung (EXPECT), (b) supportive Therapie (SUPPORT) oder (c) ausschließlich medizinische Standardbehandlung. In der Erwartungsintervention, die wie die supportive Intervention zwei Sitzungen und zwei Telefonate vor der Operation umfasste, wurden systematisch verhaltens- und behandlungsbezogene Ergebniserwartungen optimiert. Die Patienten wurden direkt nach der Intervention sowie sechs Monate nach der Operation nach ihrer Zufriedenheit mit der Intervention befragt.

Ergebnisse: Die Zufriedenheit der Patienten mit beiden psychologischen Interventionen war hoch bis sehr hoch. Patienten in der Erwartungsintervention fühlten sich

noch besser informiert und erwarteten einen positiveren Heilungsverlauf im Vergleich zu den Patienten mit supportiver Therapie.

Diskussion: Ein Großteil der Patienten erlebte die Interventionen als hilfreich und erwartete durch die Intervention positivere Ergebnisse, die sich auch im längsschnittlichen Verlauf bestätigten (siehe Studie 3). Präoperative Interventionen bei herzchirurgischen Eingriffen können somit das bestehende Behandlungsangebot sinnvoll erweitern. Die Optimierung von Patientenerwartungen vor der eigentlichen Intervention kann zu einer Verbesserung von Behandlungsergebnissen beitragen. Eine kurze präoperative psychologische Intervention zur Erwartungsoptimierung ist neben dem normalen klinischen Alltag auf einer herzchirurgischen Station durchführbar und ist von Patienten erwünscht.

4.2 Studie 2: Untersuchung der Effekte einer präoperativen psychologischen Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung auf physiologische Stressparameter nach einer aortokoronaren Bypass-Operation sowie deren Zusammenhang mit krankheitsbedingter Beeinträchtigung

Salzmann, S., Euteneuer, F., Laferton, J. A. C., Auer, C., Shedden-Mora, M. C., Schedlowski, M., Moosdorf, R., & Rief, W. (2017). Effects of Preoperative Psychological Interventions on Catecholamine and Cortisol Levels After Surgery in Coronary Artery Bypass Graft Patients: The Randomized Controlled PSY-HEART Trial. *Psychosomatic Medicine*, 79(7), 806-814.

doi: 10.1097/PSY.0000000000000483

Hintergrund: Placebo-Effekte tragen substantiell zu Behandlungsergebnissen in vielen Feldern der Medizin bei (Benedetti, 2014; Enck, Bingel, Schedlowski & Rief, 2013; Schedlowski et al., 2015). Patientenerwartungen hinsichtlich der Wirksamkeit einer Behandlung und des Behandlungsergebnisses sind wichtige Wirkmechanismen des Placebo-Effekts (Schedlowski et al., 2015). Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Optimierung von Patientenerwartungen dazu in der Lage ist, die biologische Stressantwort nach einer aortokoronaren Bypass-Operation zu beeinflussen, um somit die Erholung und das langfristige Ergebnis nach einer Herzoperation zu verbessern.

Methoden: In einer prospektiven dreiarmligen randomisierten klinischen Studie wurden 124 Patienten, die vor einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation standen, 10 Tage vor der Operation (Baseline), nach der psychologischen Intervention (Aufnahme ins Krankenhaus, ein Tag vor Operation), postoperativ (6-8 Tage nach der Operation) und 6 Monate nach der Operation getestet. Die Patienten wurden auf eine von drei Bedingungen randomisiert: sie erhielten entweder ausschließlich medizinische Standbehandlung (ohne präoperative psychologische Gespräche) oder zusätzlich eine präoperative psychologischen Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung (EXPECT) hinsichtlich Verlauf und Ergebnis der Operation oder eine supportive präoperative psychologischen Kurzintervention, die sich auf emotionale Unterstützung, jedoch nicht auf Erwartungen fokussierte (SUPPORT). Die Interven-

tionen waren kurz (zwei persönliche Gespräche mit jeweils 50 Minuten sowie zwei Telefonate mit jeweils 20 Minuten), um die Durchführbarkeit auf einer herzchirurgischen Station gewährleisten zu können. Die „Dosis“ an therapeutischer Aufmerksamkeit war für beide Interventionsgruppen identisch. Postoperative Adrenalin-, Noradrenalin- und Cortisol Konzentrationen waren ein sekundäres Outcome der PSY-HEART-Studie und wurden im Plasma von Blutproben analysiert. Das primäre Outcome der PSY-HEART-Studie war die krankheitsbedingte Beeinträchtigung 6 Monate nach der Operation und wurde mit anderen sekundären Outcomes an anderer Stelle (Studie 3) näher beschrieben.

Ergebnisse: Sowohl Patienten, die die erwartungsoptimierende Intervention (EXPECT: 3.68 ln pg/ml, 95 % Konfidenzintervall (KI) 3.38-3.98; $p=.015$) sowie Patienten, die die supportive Intervention (SUPPORT: 3.70, 95% KI 3.38-4.01; $p=.026$) erhielten, zeigten postoperativ signifikant niedrigere Adrenalin-Konzentrationen (logarithmiert) verglichen mit Patienten, die lediglich die medizinische Standardversorgung (4.26, 95% KI 3.99-4.53) erhielten. Es zeigten sich keine Effekte der präoperativen psychologischen Interventionen hinsichtlich der Noradrenalin- ($p=.90$) oder Cortisol- ($p=.30$) Konzentrationen. Darüber hinaus waren höhere postoperative Adrenalin-Werte mit einer höheren krankheitsbedingten Beeinträchtigung 6 Monate nach der Operation assoziiert ($r=.258$, $p=.018$).

Diskussion: Zusätzlich zur medizinischen Standardversorgung scheinen präoperative Kurzinterventionen dazu in der Lage zu sein, die psychophysiologische Stressreaktion nach einer aortokoronaren Herzoperation positiv zu beeinflussen und könnten somit zu einer verbesserten Erholung nach einer Operation und zu verbesserten Langzeitergebnissen beitragen. Die postoperative Stressantwort von Patienten könnte ein wichtiger Faktor sein, der den Langzeitverlauf von Operationsergebnissen bedeutend beeinflusst. Die Ergebnisse sind im Einklang mit Untersuchungen, die Stress mit der Entstehung und Verschlimmerung von Erkrankungen in Verbindung bringen (Chrousos, 2009; Nater et al., 2013) oder zeigen, dass Stress im Rahmen von

Herz-Kreislauf-erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist (Krantz et al., 2000; Rozanski et al., 1999; Steptoe & Kivimäki, 2012, 2013).

4.3 Studie 3: Die Effekte einer präoperativen psychologischen Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung auf pro-inflammatorische Parameter nach einer aortokoronaren Bypass-Operation.

Rief, W., Shedden-Mora, M. C., Laferton, J. A. C., Auer, C., Petrie, K. J., **Salzmann, S.**, Schedlowski, M., & Moosdorf, R. (2017). Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Medicine*, 15(1), 4.

<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0767-3>

Hintergrund: Placebo-Effekte tragen substanziell zu Behandlungsergebnissen in vielen Feldern der Medizin bei (Benedetti, 2014; Enck et al., 2013; Schedlowski et al., 2015). Klinische Studien haben diese Effekte bisher eher versucht zu minimieren oder zu kontrollieren und systematische Ansätze zur Nutzung des Potenzials von Placebo-Mechanismen zur Verbesserung von Behandlungsergebnissen werden bisher zu wenig genutzt (Enck et al., 2013; Schedlowski et al., 2015). Patientenerwartungen hinsichtlich der Wirksamkeit einer Behandlung und des Behandlungsergebnisses sind wichtige Wirkmechanismen des Placebo-Effekts (Schedlowski et al., 2015). Deshalb war es Ziel dieser Studie die Patientenerwartungen zu optimieren, um das langfristige Behandlungsergebnis von Patienten, die vor einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation stehen, zu verbessern. Darüber hinaus sollten Interventionseffekte auf inflammatorische Parameter untersucht werden, da Inflammation bei der Entstehung und dem Verlauf der Koronaren Herzkrankheit eine wichtige Rolle zu spielen scheint (Halaris, 2013; Hansson, 2005).

Methoden: In einer prospektiven dreiarmligen randomisierten klinischen Studie mit einem 6-Monats-Follow-Up, wurden 124 Patienten, die vor einer elektiven aortokoronaren Bypass-Operation standen, randomisiert. Die Patienten erhielten entweder eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung (EXPECT), eine supportive präoperative psychologische Kurzintervention, die sich auf emotionale Unterstützung, jedoch nicht auf Erwartungen fokussierte (SUPPORT) oder ausschließlich medizinische Standardbehandlung (SMC; ohne präope-

relative psychologische Gespräche). Die Interventionen waren kurz (zwei persönliche Gespräche mit jeweils 50 Minuten sowie zwei Telefonate mit jeweils 20 Minuten), um die Durchführbarkeit auf einer herzchirurgischen Station gewährleisten zu können. Die „Dosis“ an therapeutischer Aufmerksamkeit war für beide Interventionsgruppen identisch. Primäre Outcome-Variable war die krankheitsbedingte Beeinträchtigung sechs Monate nach der Operation. Sekundäre Ergebnisvariablen waren weitere klinische Outcomes sowie immunologische Entzündungsparameter (z.B. Interleukin-6, Interleukin-8).

Ergebnisse: Patienten, die die präoperative erwartungsoptimierende Intervention (EXPECT) erhielten, zeigten eine signifikant größere Verringerung hinsichtlich der krankheitsbedingten Beeinträchtigungen (Differenz-Werte zur Beschreibung der Veränderung von der Baseline- zur Follow-up-Messung: -12.6; 95% Konfidenzintervall (KI) -17.6 bis -7.5) als die Patienten, die lediglich die medizinische Standardbehandlung erhielten (SMC: -1.9; -6.6 bis 2.7); Patienten in der supportiven Gruppe (SUPPORT: -6.7; -11.8 bis 1.7) unterschieden sich nicht signifikant von der Gruppe ohne präoperative Gespräche (SMC). Bei einem Vergleich der Follow-Up-Werte der krankheitsbedingten Beeinträchtigung zwischen der EXPECT und der SUPPORT-Gruppe bei Kontrolle der Ausgangswerte zeigte sich lediglich ein Trend zugunsten der EXPECT-Gruppe ($p=.09$). Spezifische Vorteile für die EXPECT-Intervention im Vergleich zur SUPPORT-Intervention zeigten sich hinsichtlich der mentalen Lebensqualität und subjektiven Arbeitsfähigkeit (Arbeitsstunden pro Woche). Beide präoperativen psychologischen Interventionen führten zu weniger starken postoperativen Anstiegen pro-inflammatorischer Zytokin-Konzentrationen (Interleukin-8) im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlich medizinischer Standardbehandlung (EXPECT vs. SMC: $p=.028$, SUPPORT vs. SMC: $p=.01$), während sich EXPECT und SUPPORT nicht unterschieden ($p=.20$). Darüber hinaus zeigten EXPECT-Patienten 6 Monate nach der Operation signifikant geringere Interleukin-6-Konzentrationen als die SMC-Gruppe ($p=.006$).

Diskussion: Die präoperative Optimierung von Patientenerwartungen trägt zur Verbesserung des Ergebnisses sechs Monate nach einer aortokoronaren Bypass-Operation bei. Dies impliziert, dass die Nutzung von Placebo-Mechanismen das Potenzial hat, Ergebnisse auch von hoch-invasiven medizinischen Prozeduren langfristig zu verbessern. Dabei scheinen nicht nur subjektive, sondern auch objektive inflammatorische Parameter positiv beeinflusst werden zu können. Da erhöhte inflammatorische Parameter mit negativen kardialen Ereignissen assoziiert sind (Halaris, 2013; Hansson, 2005; Steptoe et al., 2007), erscheint die Beeinflussung dieser Parameter durch eine psychologische Intervention besonders relevant. Unter Berücksichtigung des innovativen Behandlungsansatzes sollten die Ergebnisse in größeren multi-zentrischen Studien überprüft werden. Dieser Ansatz sollte darüber hinaus auch auf andere medizinische Bereiche erweitert werden.

4.4 Studie 4: Effekte psychologischer Kurzinterventionen vor einem Stressor modulieren die Cortisol-Antwort nach einem akuten Stressor

Salzmann, S., Euteneuer, F., Strahler, J., Laferton, J.A.C., Nater, U.M., & Rief, W. (submitted). Optimizing expectations and distraction leads to lower cortisol levels after acute stress. Manuscript submitted for publication in *Psychoneuroendocrinology*

Hintergrund: Anhaltender und zu hoher Stress wird zunehmend mit der Entstehung und Verschlimmerung von Krankheiten in Verbindung gebracht (Chrousos, 2009; Nater et al., 2013). Ein neuer Ansatz im Hinblick auf psychologische Interventionen, die sich auf die Erwartungsoptimierung vor einem Stressor fokussieren, könnten einen positiven Einfluss auf die Gesundheit haben, indem sie die physiologische Stressantwort reduzieren. Neuere klinische Studien legen einen positiven Effekt einer erwartungsoptimierenden Intervention nahe, allerdings wurden in diesen Studien meist mehrere Erwartungskonstrukte beeinflusst. Die persönliche Kontrollerwartung scheint für die psychologische sowie die biologische Stressreaktion eine besondere Rolle zu spielen (Lazarus & Folkman, 1987; Steptoe & Appels, 1989; Ursin & Eriksen, 2010) und mit einer reduzierten physiologischen Stressreaktion assoziiert zu sein (Steptoe & Appels, 1989; Ursin & Eriksen, 2010). Ziel dieser Studie war es daher zu untersuchen, ob eine kurze sowie spezifische psychologische Interventionen zur Optimierung persönlicher Kontrollerwartungen vor einem akuten Stressor im Vergleich zu zwei bereits stärker etablierten Interventionen (Dankbarkeits- bzw. Ablenkungsintervention) den wahrgenommenen Stress und die physiologische Stressreaktion nach akutem Stress beeinflussen kann. Dabei sollte der Einfluss von Persönlichkeitsmerkmalen auf die Interventionseffekte berücksichtigt werden.

Methoden: In einem experimentellen Design, wurden 74 gesunde Probanden zu Beginn des Experiments auf eine von drei psychologischen Interventionen (15-minütige Schreibaufgabe) randomisiert: (i) eine Intervention zur Optimierung persönlicher Kontrollerwartungen, (ii) ein Dankbarkeitsbrief, um situative Dankbarkeit

zu induzieren oder (iii) eine neutrale Schreibaufgabe (Protokollieren der Aktivitäten eines typischen Wochentages). Nach der psychologischen Intervention durchliefen die Probanden den Maastricht acute stress test (MAST) (Smeets et al., 2012), um Stress zu induzieren. Dieser Stresstest stellt einen physiologischen Stressor (die Probanden sollen ihre Hand für mehrere Durchgänge in eiskaltes Wasser halten) sowie einen psychosozialen Stressor (zwischen den Eiswasser-Durchgängen werden die Probanden dazu aufgefordert sofort mit einer Kopfrechenaufgabe korrekt rückwärts zu zählen und erhalten dabei vom Versuchsleiter negatives Feedback, wenn sie falsch oder zu langsam zählen; die Teilnehmer werden während der Stressinduktion durchgängig auf Video aufgezeichnet). Hauptoutcomes des Experiments waren die persönliche Kontrollerwartungen, situative Dankbarkeit, wahrgenommener Stress (Messzeitpunkte: Baseline, nach der psychologischen Intervention und direkt nach der Stressinduktion) sowie physiologische Stressparameter (Speichelproben für Cortisol und Alpha-Amylase; Messzeitpunkte: Baseline, nach der psychologischen Intervention sowie 0, 15 und 30 Minuten nach der Stressinduktion). Darüber hinaus wurden die Persönlichkeitsfaktoren Optimismus und dispositionelle Dankbarkeit zum Baseline-Zeitpunkt erfasst, um moderierende Effekte unterschiedlicher Ausprägungen dieser Eigenschaften auf die Interventionseffekte untersuchen zu können.

Ergebnisse: Die psychologischen Interventionen zeigten differentielle Effekte (erhöhte persönliche Kontrollerwartungen nach der erwartungsoptimierenden Intervention, $p=.016$, $d=.72$ sowie erhöhte Dankbarkeit nach der dankbarkeitsinduzierenden Schreibaufgabe, $p=.026$, $d=.68$). Die Erwartungsintervention sowie die Ablenkungsintervention führten zu einer signifikant niedrigeren Cortisolausschüttung nach Stressinduktion im Vergleich zur Dankbarkeitsintervention (Zeit x Gruppe-Interaktion: $p<.001$, $d=.88$), während sich die Erwartungs- und die Ablenkungsintervention nicht voneinander unterschieden. Es zeigte sich kein Interventionseffekt auf Alpha-Amylase oder subjektive Ergebnisvariablen (z.B. wahrgenommener Stress). Optimismus moderierte den Interventionseffekte der Erwartungs- und der Dankbarkeitsgruppe auf die Cortisolkonzentration (Gruppe x Optimismus-Interaktion: $p=.023$,

$d=.74$), wobei hoch-optimistische Personen geringere Gesamt-Cortisol-Level zeigten verglichen mit den weniger optimistischen Probanden, die jeweils dieselbe Intervention erhielten. Dispositionelle Dankbarkeit moderierte die Interventionseffekte der Erwartungsgruppe auf Alpha-Amylase-Aktivität (Gruppe x Zeit x disp. Dankbarkeit-Interaktion: $p=.038$, $d=.56$), wobei Personen mit hoher dispositioneller Dankbarkeit tendenziell einen geringeren Alpha-Amylase Output zeigten als Probanden mit niedriger dispositioneller Dankbarkeit.

Diskussion: Kurze psychologische Interventionen können Konstrukte wie persönliche Kontrollerwartungen oder situative Dankbarkeit differentiell beeinflussen sowie die akute physiologische Stressreaktion verändern. In unserer Studie zeigten sowohl die erwartungsoptimierende als auch die Ablenkungsintervention einen stressreduzierenden Effekte im Vergleich zur Dankbarkeitsintervention und könnten einen positiven Effekte auf die Gesundheit haben, indem sie physiologischen Stress reduzieren. Optimistische bzw. grundsätzlich dankbare Personen scheinen von erwartungsoptimierende Interventionen hinsichtlich einer positiven Beeinflussung von Stressparametern wie Cortisol und Alpha-Amylase stärker zu profitieren als Personen mit einer niedrigeren Ausprägung dieser Persönlichkeitsmerkmale. Generell scheint die Passung zwischen Intervention, Persönlichkeit und Stressor komplex sowie wichtig zu sein. Individuelle Persönlichkeitsmerkmale sollten bei der Wahl der optimalen Intervention berücksichtigt werden.

5 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation ist es gelungen nachzuweisen, dass eine neu entwickelte präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung bei Patienten, die vor einer aortokoronaren Bypass-Operation stehen, die postoperative physiologische Stressantwort positiv beeinflussen kann und sich dies im Sinne einer geringeren krankheitsbedingten Beeinträchtigung positiv auf Langzeitergebnisse (sechs Monate nach der Operation) auswirkt. Die durchgeführten Studien konnten das Wissen hinsichtlich der Effekte einer erwartungsoptimierenden Intervention bei hoch-invasiven medizinischen Prozeduren und möglichen zugrundeliegenden Mechanismen an entscheidenden Stellen erweitern.

Im Rahmen von Studie 1 konnte erstmalig eine kurze präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung entwickelt und beschrieben werden, mit der Patienten, die vor einer aortokoronaren Bypass-Operation stehen, sehr zufrieden waren und sich besser auf die Operation vorbereitet fühlten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass diese Intervention auf einer herzchirurgischen Station im normalen Klinikalltag durchführbar war.

Mit Hilfe von Studie 2 (für Adrenalin) & Studie 3 (für IL-6 und IL-8) konnte gezeigt werden, dass eine erwartungsoptimierende Intervention sowohl die postoperative physiologische Stress- bzw. Immunantwort als auch die krankheitsbedingte Beeinträchtigung sechs Monate nach der Operation positiv beeinflussen konnte. Dabei waren geringere Konzentrationen an postoperativen Stressmarkern mit einer geringeren krankheitsbezogenen Beeinträchtigung sechs Monate nach der Operation direkt assoziiert (Studie 2). Unsere Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, die zeigen dass psychologische Interventionen positive Effekte auf biologische Prozesse haben und Erwartungen physiologische Prozesse beeinflussen können (Biondi & Picardi, 1999; Crum, Corbin, Brownell & Salovey, 2011; Crum, Salovey & Achor, 2013; Crum & Langer, 2007; Dickerson & Kemeny, 2004; Gaab et al., 2005; McEwen, 2007; Steptoe & Appels, 1989). Auch Studien, die den Zusammenhang zwischen „zu viel“ wahrgenommenem Stress und einem schlechten Gesundheitszustand

(Chrousos, 2009; Halaris, 2013; Nater et al., 2013; Steptoe & Kivimäki, 2013) beschreiben, stehen mit unseren Ergebnissen im Einklang. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen insgesamt, dass die physiologische Stressantwort ein zugrundeliegender Mechanismus für die Erklärung des Zusammenhangs zwischen präoperativen Erwartungen und wichtigen Gesundheitsvariablen sein könnte.

Um die positiven Ergebnisse der Studien 2-3 und die relevanten Interventionsbausteine noch besser zu verstehen, sollte im Rahmen von Studie 4 vertiefend eine konkrete Erwartung manipuliert und in einem experimentellen Design untersucht werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass auch eine kurze spezifische, auf die Optimierung persönlicher Kontrollerwartungen ausgerichtete, Intervention ebenfalls dazu in der Lage ist, dieses Konstrukt signifikant und spezifisch zu beeinflussen und darüber hinaus die physiologische Stressantwort nach einem akuten Stressor zu verringern. Somit konnten sowohl in einem längsschnittlichen als auch im experimentellen Design erfolgreich die persönliche Kontrollerwartung manipuliert werden und stressreduzierende Effekte gefunden werden, was für eine hohe Bedeutung dieser Erwartung im Zusammenhang mit physiologischem Stress spricht. Insbesondere die persönliche Kontrollerwartung scheint in als herausfordernd wahrgenommenen Situationen mit einer reduzierten physiologischen Stressantwort assoziiert zu sein (Lazarus & Folkman, 1987; Ursin & Eriksen, 2010; Wirtz et al., 2007). Auch in anderen Studien wurde die Bedeutung der persönlichen Kontrollerwartung für den Genesungsprozess nach einer aortokoronaren Bypass-Operation hervorgehoben (Kidd et al., 2016). Studie 4 legt ebenfalls nahe, dass individuelle Persönlichkeitsmerkmale eine wichtige Rolle für Interventionseffekte spielen könnten.

Übergreifend konnte aufgrund der durchgeführten Studien ein wichtiger Grundstein gelegt werden, der den Weg einer Intervention zur präoperativen Erwartungsoptimierung in die Standardversorgung von Patienten vor einer aortokoronaren Bypass-Operation ebnen könnte. Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Erwartungen, physiologischer Stressantwort und Gesundheitsvariablen könnte auch für andere Erkrankungen sinnvoll übertragbar sein und generell einen wichtigen Beitrag

für das Verständnis von Entstehung bzw. Verschlimmerung von Erkrankungen leisten.

5.1 Einschränkungen

Da die Studien 1-3 im Rahmen eines größeren Projekts, der PSY-HEART-Studie entstanden sind und sich die Einschränkungen überschneiden, sollen diese zusammenfassend für alle drei Studien betrachtet werden. Trotz der sehr viel versprechenden Ergebnisse sollten bei der Interpretation einige wichtige Aspekte berücksichtigt werden. Zunächst handelte es sich bei der PSY-HEART-Studie um eine mono-zentrische randomisiert kontrollierte klinische Studie. Einige Patienten konnten oder wollten aus verschiedenen Gründen (z.B. zu weite Entfernung zum Studienzentrum) nicht an der Studie teilnehmen. Somit ist die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt und ein möglicher Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden.

Obwohl die erwartungsoptimierende Intervention gegenüber der Gruppe, die ausschließlich die medizinische Standardbehandlung erhielt, überzeugende Ergebnisse zeigte, konnte sie nur vereinzelt bessere Ergebnisse als die supportive Intervention (z.B. hinsichtlich IL-6, Studie 3) aufweisen, während beide Interventionsgruppen einen positiven Effekt (Adrenalin in Studie 2 oder IL-8 in Studie 3) demonstrierten. Darüber hinaus zeigten sich keine Interventionsunterschiede hinsichtlich „harter“ klinischer Ergebnisvariablen wie Reshopitalisierung, anderer schwerer kardialer Komplikationen oder der Pumpfunktion des Herzens. Eine klare Überlegenheit der erwartungsoptimierenden Intervention gegenüber der supportiven Intervention konnte nicht demonstriert werden – somit bleibt die Spezifität der Interventionen unklar. Auch die Langzeit-Mortalität wurde in dieser Studie nicht erfasst. Darüber hinaus kann aus unserer Studie nicht geschlossen werden, ob mit einer durch die psychologischen Interventionen bedingte Beeinflussung der physiologischen Parameter auch ein direkter Effekt auf „harte“ klinische Ergebnisse wie negative kardiale Ereignisse oder Mortalität einhergeht.

Um einzelne Erwartungen genauer zu untersuchen, wurde im Rahmen der vierten Studie in einem Experiment spezifisch die persönliche Kontrollerwartung manipuliert. Auch hier zeigten sich die Stressantwort reduzierende Effekte gegenüber einer Dankbarkeits-Intervention, jedoch keine Überlegenheit im Vergleich zu einer Ablenkungsbedingung. Auch hier bleiben hinsichtlich der Spezifität der einzelnen Interventionen einige Fragen offen.

Trotz der äußerst viel versprechenden Hinweise für Interventionseffekte auf physiologische Parameter und die Bedeutung der postoperativen physiologischen Stressantwort für den Verlauf und die Langzeitergebnisse nach einer aortokoronaren Bypass-Operation, sollten auch diese Aspekte mit Vorsicht betrachtet werden. Bei den entnommenen Blutproben handelte es sich um Einzel-Messungen. Obwohl die Uhrzeit der Messzeitpunkte konstant gehalten wurde, um für Schwankungen der physiologischen Parameter über den Tagesverlauf zu kontrollieren und keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Medikamenteneinnahme beobachtet werden konnten, könnten multiple Messzeitpunkte z.B. über den Verlauf eines Tages oder mehrere Verlaufsmesszeitpunkte über den gesamten Studienzeitpunkt hinweg ein genaueres Bild über die Veränderung der physiologischen Variablen bieten. Im Rahmen der durchgeführten Studien wurden stressreduzierende Effekte der Interventionen sowie Zusammenhänge zwischen einzelnen Stressmarkern mit langfristigen Ergebnissen gefunden. Unklar bleibt jedoch, warum der stressreduzierende Effekt nur auf einige Parameter (z.B. Adrenalin, Studie 2), auf andere jedoch nicht (z.B. Cortisol, Studie 2) gefunden wurde. Dies kann mit unseren Studien nicht befriedigend erklärt werden.

Obwohl der Großteil der Patienten angab, mit beiden präoperativen psychologischen Interventionen psychologischen Interventionen sehr zufrieden zu sein, waren einige wenige Patienten unzufrieden und schienen nicht von den Interventionen zu profitieren (Studie 1). Möglicherweise spielen hier individuelle Bewältigungsdispositionen eine Rolle, die dafür ausschlaggebend sind, ob eine Person eher dazu tendiert, Bedrohungen kognitiv zu vermeiden oder ihre Angst eher mit weiteren Informatio-

nen versucht zu bewältigen (Frasure-Smith, 2002; Krohne & El-Giamal, 2008). Dies konnte im Rahmen unserer Studie nicht beantwortet werden.

Da die Intervention zur Erwartungsoptimierung verschiedene Bausteine wie Veränderung des Gesundheitsverhaltens, Zielsetzung, Entwicklung von Handlungsplänen beinhaltet, die aus Ansätzen zum Selbstmanagement von chronischen Erkrankungen bereits bekannt sind, ist unklar, ob die reine Arbeit an Erwartungen für positive Interventionseffekte ausreicht. Allerdings erscheint eine genaue Abgrenzung zwischen einzelnen Konstrukten hier schwierig, da Erwartungen einen so zentralen Stellenwert für menschliches Erleben und Verhalten haben.

5.2 Perspektiven für die Forschung

Die Ergebnisse dieser Dissertation legen nächste Schritte für die zukünftige Forschung nahe. Um die in den Studien 1-3 gefundenen Ergebnisse der erwartungsoptimierenden Intervention stärker generalisieren zu können, sollte eine multizentrische Studie mit einer größeren Stichprobe durchgeführt werden, um die im Abschnitt der Einschränkungen genannten Kritikpunkte adressieren zu können. Insbesondere die Spezifität bzw. Überlegenheit gegenüber der supportiven Intervention sollte geklärt und die Interventionseffekte auf „harte“ klinische Ergebnisvariablen wie Pumpfunktion des Herzens, negative kardiale Ereignisse und Mortalität konkreter untersucht werden. Eine erneute Wirksamkeitsprüfung der entwickelten Erwartungsintervention an einer größeren Stichprobe würde auch den Vorteil bieten, Subgruppenanalysen durchzuführen, um feststellen zu können, wer von der erwartungsoptimierenden Intervention profitiert und wer nicht. Eine solche Untersuchung könnte zukünftig in eine Formulierung von Richtlinien münden, die bei der Entscheidung, wer eine solche Intervention erhalten soll, Orientierung bietet. Auch die Ergebnisse aus Studie 4 deuten darauf hin, dass individuelle Charakteristiken Einfluss darauf haben könnten, ob jemand von einer Intervention profitiert. Dabei sollten auch die Interaktionen aus trait-Erwartungen (z.B. Optimismus) und state-Erwartungen (z.B. persönliche situationsspezifische Kontrollerwartung) genauer untersucht werden.

Obwohl die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studien, mehrere biologische Parameter (Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol, IL-6, etc.) gemessen wurden, wurde der Fokus auf die Zusammenhänge zwischen einzelnen biologischen Parametern und langfristigen Gesundheitsvariablen gelegt. Allerdings deuten manche Forschungsarbeiten darauf hin, dass ein kombinierter Gesamtwert, der sich aus einer Vielzahl an einzelnen Parametern zusammensetzt, im Vergleich zu einzelnen Parametern, die Gesamtbelastung (allostatische Last) einer Person besser widerspiegelt und eine höhere Vorhersagekraft für den zukünftigen Gesundheitszustand hat (Seeman et al., 2004, 2001). Da sich die einzelnen biologischen Parameter in einem nonlinearen Netzwerk gegenseitig beeinflussen (McEwen, 2006), könnte ein aus mehreren Variablen bestehender Gesamtwert die Komplexität des menschlichen Körpers womöglich besser berücksichtigen (Beckie, 2012). Deshalb sollten zukünftige Studien mehrere biologische Marker erheben und überprüfen, ob durch einen solchen kombinierten Gesamtwert bessere bzw. frühere Voraussagen möglich sind, die gegebenenfalls sogar präventive therapeutische Intervention erlauben. Darüber hinaus sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob die Veränderung physiologischer Parameter aufgrund einer erwartungsoptimierenden Intervention sich auch direkt in einer Verringerung „harter“ klinischer Ergebnisvariablen wie negative kardiale Ereignisse oder in einer verringerten Mortalität widerspiegelt. Auch hier wäre eine multizentrische Studie mit einer größeren Stichprobe hilfreich, um die mögliche biologischen Mediatoren zwischen Erwartungen und „harten“ Outcomes genauer zu untersuchen.

In den Studien 1-3 wurden unterschiedliche Erwartungen adressiert, wobei unklar bleibt, auf welche Erwartung welcher der gefundenen Effekte zurückzuführen ist. Zukünftige Studien sollten daher Interventionen auf einzelne Erwartungskonstrukte und deren Effekte auf andere Variablen noch spezifischer erfassen und auch deren mögliche Interaktionen untersuchen, da diese noch weitgehend unbekannt sind (Peerdeman et al., 2016). Obschon sowohl in den Studien 3 und 4 die persönliche Kontrollerwartung gesteigert werden konnte (und dies jeweils spezifisch für die er-

wartungsoptimierenden Interventionen), zeigten auch jeweils andere Interventionen (Studie 2 & 3: die supportive Intervention; Studie 4: Ablenkungsintervention) die physiologische Stressantwort reduzierende Effekte. Da beispielsweise davon ausgegangen wird, dass eine Ablenkungsintervention vor allem in Situationen stressmindernde Effekte haben soll, in denen man selbst wenig Einfluss (wenig Kontrolle) ausüben kann (Janson & Rohleder, 2017), könnte die Steigerung persönlicher Kontrollerwartungen in manchen Situationen sinnvoll sein, in anderen hingegen weniger. Da darüber hinaus angenommen wird, dass jeder Stressor, d.h. jede herausfordernde Situation, eine für diesen Stressor spezifische physiologische Stressantwort auslöst (Konzept der primitiven Spezifität; Goldstein, 2010), sollten einzelne Stressoren (mit unterschiedlichen Möglichkeiten Kontrolle auszuüben) in Kombination mit einzelnen Erwartungen getestet werden, um die bestmögliche Intervention für spezifische Stressoren auswählen zu können. Unterschiedliche Coping-Stile bzw. Bewältigungsdispositionen könnten hierbei ebenfalls eine Rolle spielen und sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. (Frasure-Smith, 2002; Krohne & El-Giamal, 2008) Da Studie 4 mit gesunden Probanden durchgeführt wurde, ist fraglich, ob sich die gefundenen Interventionseffekte direkt auf Patienten übertragen lassen. Auch hier sollten zukünftige Studien untersuchen, ob die zugrundeliegenden Mechanismen für erkrankte und gesunde Personen identischer oder unterschiedlicher Natur sind. Erwartungen wurden vor allem in den Studien 1-3 im Rahmen von Gesprächen bzw. Telefonaten mit einem klinischen Psychologen optimiert. Da Forschungsarbeiten zeigen, dass Erwartungen auch durch soziales Lernen beeinflusst werden können (Faasse & Petrie, 2016), sollten andere Wege der Erwartungsmanipulation genauer untersucht werden. Hier könnte es spannend sein zu testen, ob sich Erwartungen von Patienten durch Videos positiv beeinflussen lassen. Videos könnten eine kostensparende Alternative zu einer persönlichen Interaktion sein und wären besser skalierbar, da ein Video gleichzeitig von einer Vielzahl an Patienten geschaut werden kann.

Der erwartungsoptimierende Ansatz sollte auch auf andere Patientengruppen übertragen werden, um zu untersuchen, ob auch dort mit Hilfe ähnlicher Interventionen langfristige Studienergebnisse verbessert werden können. Weiterer Forschungsbedarf besteht auch hinsichtlich der Tatsache, dass einige Patienten nicht teilnehmen konnten, da sie keine Möglichkeit hatten zum Studienzentrum zu fahren. Um zukünftig auch für diese Patientengruppe eine erwartungsoptimierende Intervention einsetzen zu können, sollten inhaltlich ähnliche telefon- oder internetbasierte Ansätze hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Akzeptanz untersucht werden.

5.3 Implikationen für die klinische Praxis

Neben Implikationen für die Forschung ergeben sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation auch Implikationen für die Praxis. Hier sollte zunächst genannt werden, dass präoperative psychologische Kurzinterventionen vor einer aortokoronaren Bypass-Operation – sollten sich die gefundenen Ergebnisse in zukünftigen multi-zentrischen Studien bestätigen – jedem Patienten im Sinne der Standardversorgung zur Verfügung stehen sollten. Da die Intervention sehr gut angenommen wurde, eine hohe Zufriedenheit bei den Patienten erlangte und neben dem normalen Betrieb auf einer herzchirurgischen Station durchführbar war, könnte sie direkt eingesetzt werden. Trotz der geringen zusätzlichen Kosten, die durch die Intervention entstehen, sollten sich durch die verringerten Liegezeiten der Patienten (Auer et al., 2017) Kosteneinsparungen erzielen lassen.

Da die vorliegende Dissertation generell die große Bedeutung von Erwartungen für langfristige Gesundheitsvariablen bestätigt, sollten klinische Settings dahingehend optimiert werden, generell positive Erwartungen zu fördern und negative Erwartungen bzw. Fehlannahmen zu korrigieren. Einerseits sollte die Informationsvermittlung von den Behandelnden hin zu den Patienten verbessert werden, da diese von einer Vielzahl an Patienten als unzureichend erlebt wird (Hauptman, Chibnall, Guild & Armbrrecht, 2013). Um dies zu gewährleisten sollte auch medizinisches Personal stärker in (psychologischer) Gesprächsführung geschult werden. Hierbei sollte jedoch

nicht nur auf eine reine Erwartungsoptimierung geachtet werden, sondern auch andere Wirkmechanismen des Placebo-Effekts Berücksichtigung finden. Schließlich konnte auch die rein supportive Therapie einige positive Effekte erzielen (Studie 2 & 3). Eine warme Behandler-Patienten-Interaktion (z.B. freundliche Atmosphäre, aktives Zuhören) gilt ebenfalls als wichtiger Placebo-Mechanismus (Schedlowski et al., 2015). Deshalb scheint eine erwartungsoptimierende Intervention im Rahmen einer angenehmen Atmosphäre besonders viel versprechend. Falls keine Schulungen möglich sind, wäre ein Schritt in die Richtung die pro Patient zur Verfügung stehende Zeit mit Hilfe von mehr Personal zu vergrößern.

Da Untersuchungen belegen konnten, dass Informationen über Nebenwirkungen das Auftreten dieser Nebenwirkungen im Sinne eines Nocebo-Effekts wahrscheinlicher machen (Colloca, 2012), sollten Aufklärungsgespräche so gestaltet werden, dass positive Erwartungen maximiert und negative Erwartungen sowie Fehlannahmen minimiert werden. Obwohl es ethisch zunächst fraglich erscheint einem Patienten nicht über alle möglichen Risiken aufzuklären, könnte es auch aus ethischer Perspektive sinnvoll oder sogar besser sein, Risiken zu verschweigen, wenn dadurch die Gesundheit von Patienten verbessert werden könnte. Allerdings sollte darauf geachtet werden, dass Patienten realistisch-positive Erwartungen (also keine übertrieben positiven Erwartungen) ausbilden, da Studien zeigen, dass unrealistische Erwartungen (egal ob zu negativ oder zu positiv) mit weniger adaptiven Stressantworten assoziiert sind (Liu, Vickers, Reed & Hadad, 2017).

Interindividuelle Unterschiede sollten im Sinne einer personalisierten Medizin stärker berücksichtigt werden. So profitierten von der erwartungsoptimierenden Intervention eher Personen, die zu Beginn der Intervention eine geringe bis mittlere krankheitsbedingte Beeinträchtigung aufwiesen, während schwer beeinträchtigte Personen weniger profitierten (Laferton, Auer, Shedden-Mora, Moosdorf & Rief, 2016). Eine Passung zwischen Intervention und individuellen Charakteristiken wird generell als wichtig angesehen (Layous & Lyubomirsky, 2013). Dies sollte in klinischen Settings zukünftig stärker berücksichtigt werden.

5.4 Fazit

Im Rahmen dieser Dissertation konnte gezeigt werden, dass eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung für Patient*innen vor einer aortokoronaren Bypass-Operation die postoperative physiologische Stress- und Immunantwort sowie langfristige Operationsergebnisse positiv beeinflussen kann. Die Effekte hinsichtlich einer geringeren physiologischen Stressreaktion scheinen für die Erklärung der langfristigen Ergebnisse bedeutsam zu sein. Vor allem die persönliche Kontrollerwartung scheint auch durch kurze spezifische Interventionen positiv beeinflussbar zu sein, während individuelle Charakteristiken der Personen einen Einfluss auf die Wirksamkeit von erwartungsoptimierenden Interventionen zu haben scheinen. Darüber hinaus war die entwickelte erwartungsoptimierende Intervention neben dem „Alltagsgeschäft“ einer herzchirurgischen Station durchführbar und wurde von den Patienten sehr gut akzeptiert. Sofern sich diese positiven Ergebnisse in multi-zentrischen Studien bestätigen, sollte eine solche präoperative Intervention allen Patient*innen vor einer aortokoronaren Bypass-Operation zur Verfügung stehen. Dieser viel versprechende Ansatz sollte auch auf andere Erkrankungen erweitert werden.

Literatur

- Abraham, J., Mudd, J. O., Kapur, N., Klein, K., Champion, H. C. & Wittstein, I. S. (2009). Stress Cardiomyopathy After Intravenous Administration of Catecholamines and Beta-Receptor Agonists. *Journal of the American College of Cardiology*, 53 (15), 1320–1325. American College of Cardiology Foundation. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.020
- van den Akker-Scheek, I., Stevens, M., Groothoff, J. W., Bulstra, S. K. & Zijlstra, W. (2007). Preoperative or postoperative self-efficacy: Which is a better predictor of outcome after total hip or knee arthroplasty? *Patient Education and Counseling*, 66 (1), 92–99. doi:10.1016/j.pec.2006.10.012
- Auer, C. J., Glombiewski, J. A., Doering, B. K., Winkler, A., Laferton, J. A. C., Broadbent, E. et al. (2016). Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *International journal of behavioral medicine*, 23 (1), 49–62. doi:10.1007/s12529-015-9500-4
- Auer, C. J., Laferton, J. A. C., Shedden-Mora, M. C., Salzmann, S., Moosdorf, R. G. & Rief, W. (2017). Optimizing preoperative expectations leads to a shorter length of hospital stay in CABG patients: further results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *Journal of Psychosomatic Research*, 97, 82–89.
- Barefoot, J. C., Brummett, B. H., Williams, R. B., Siegler, I. C., Helms, M. J., Boyle, S. H. et al. (2011). Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *Archives of internal medicine*, 171 (10), 929–35. doi:10.1001/archinternmed.2011.41
- Beckie, T. M. (2012). A Systematic Review of Allostatic Load, Health, and Health Disparities. *Biological Research For Nursing* (Band 14). doi:10.1177/1099800412455688
- Benedetti, F. (2014). Placebo effects: From the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*, 84 (3), 623–637. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.neuron.2014.10.023
- Biasucci, L. M., Vitelli, A., Liuzzo, G., Altamura, S., Caligiuri, G., Monaco, C. et al. (1996). Elevated Levels of Interleukin-6 in Unstable Angina. *Circulation*, 94 (5), 874–877. doi:10.1161/01.CIR.94.5.874
- Biondi, M. & Picardi, a. (1999). Psychological stress and neuroendocrine functions in humans: the last two decades of research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68, 114–150.
- Blasi, Z. Di, Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A. & Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 357 (9258), 757–762. doi:10.1016/S0140-6736(00)04169-6
- Broadbent, E., Ellis, C. J., Thomas, J., Gamble, G. & Petrie, K. J. (2009). Further development of an illness perception intervention for myocardial infarction patients: a randomized controlled trial. *Journal of psychosomatic research*, 67 (1), 17–23. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.12.001
- Broadbent, E. & Koschwanez, H. E. (2012). The psychology of wound healing. *Current opinion in psychiatry*, 25 (2), 135–40. doi:10.1097/YCO.0b013e32834e1424
- Cherrington, B. C. C., Moser, D. K., Lennie, T. A. & Carol, W. (2004). ILLNESS REPRESENTATION AFTER A CUTE MYOCARDIAL INFARCTION: IMPACT ON IN-

- HOSPITAL RECOVERY. *American Journal of Critical Care*, 13 (2), 136–145.
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature reviews. Endocrinology*, 5 (7), 374–81. doi:10.1038/nrendo.2009.106
- Cohen, J. D., Van Hout, B., Serruys, P. W., Mohr, F. W., Macaya, C., den Heijer, P. et al. (2011). Quality of Life after PCI with Drug-Eluting Stents or Coronary-Artery Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*, 364 (11), 1016–1026. doi:10.1056/NEJMoa1001508
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D. & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 298 (14), 1685–1687. doi:10.1001/jama.298.14.1685
- Colloca, L. (2012). Nocebo Effects, Patient-Clinician Communication, and Therapeutic Outcomes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 307 (6), 567. doi:10.1001/jama.2012.115
- Crane, M. M., Ward, D. S., Lutes, L. D., Bowling, J. M. & Tate, D. F. (2017). Theoretical and Behavioral Mediators of a Weight Loss Intervention for Men. *Ann Behav Med*, 50 (3), 460–470. doi:10.1007/s12160-016-9774-z.Theoretical
- Crum, A., Corbin, W. R., Brownell, K. D. & Salovey, P. (2011). Mind over milkshakes: mindsets, not just nutrients, determine ghrelin response. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 30 (4), 424–429–431. doi:10.1037/a0023467
- Crum, A. J. & Langer, E. J. (2007). Exercise and the Placebo Effect. *Psychological Science*, 17 (3), 234–42. doi:10.1037/a0023805
- Crum, A. J., Salovey, P. & Achor, S. (2013). Rethinking stress: The role of mindsets in determining the stress response. *Journal of personality and social psychology*, 104 (4), 716–733. doi:10.1037/a0031201
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*, 85 (1), 109–117. doi:10.1093/bja/85.1.109
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, H. G. (2016). Herzbericht 2016 - Herzchirurgie in Deutschland. Verfügbar unter: <http://www.dgthg.de/de/node/304>
- Dickerson, S. S. & Kemeny, M. E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychological Bulletin*, 130 (3), 355–391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological Stress and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 51 (13), 1237–1246. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.024
- Dobson, G. P., Longnus, S., Miceli, A. & Dobson, G. P. (2015). Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery. *Frontiers in surgery*, 2 (September), 43. doi:10.3389/fsurg.2015.00043
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M. & Rief, W. (2013). The placebo response in medicine:

- minimize, maximize or personalize? *Nature reviews. Drug discovery*, 12 (3), 191–204. Nature Publishing Group. doi:10.1038/nrd3923
- Erdmann, E. (2011). *Klinische Kardiologie*. (E. Erdmann, Hrsg.) (8.Auflage.). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:10.1007/978-3-642-16481-1
- Faasse, K. & Petrie, K. J. (2016). From me to you: the effect of social modeling on treatment outcomes. *Current Directions in Psychological Science*, 25 (December), 438–443. doi:10.1177/0963721416657316
- Frasure-Smith, N. (2002). Long-Term Survival Differences Among Low-Anxious, High-Anxious and Repressive Copers Enrolled in the Montreal Heart Attack Readjustment Trial. *Psychosomatic Medicine*, 64 (4), 571–579. doi:10.1097/01.PSY.0000021950.04969.F8
- Furze, G., Dumville, J. C., Miles, J. N. V, Irvine, K., Thompson, D. R. & Lewin, R. J. P. (2009). „Prehabilitation“ prior to CABG surgery improves physical functioning and depression. *International journal of cardiology*, 132 (1), 51–8. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.ijcard.2008.06.001
- Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U. M. & Ehlert, U. (2005). Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology*, 30 (6), 599–610. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.001
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J. et al. (2014). Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 129, 1–268. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Goldstein, D. S. (2010). Adrenal responses to stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30 (8), 1433–1440. doi:10.1007/s10571-010-9606-9
- Guo, P. (2015). Preoperative education interventions to reduce anxiety and improve recovery among cardiac surgery patients: A review of randomised controlled trials. *Journal of Clinical Nursing*, 24 (1–2), 34–46. doi:10.1111/jocn.12618
- Halaris, A. (2013). Inflammation, heart disease, and depression. *Current psychiatry reports*, 15 (10), 400. doi:10.1007/s11920-013-0400-5
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352 (16), 1685–1695. doi:10.1056/NEJM200507283530425
- Hauptman, P. J., Chibnall, J. T., Guild, C. & Armbrecht, E. S. (2013). Patient perceptions, physician communication, and the implantable cardioverter-defibrillator. *JAMA internal medicine*, 173 (7), 571–7. American Medical Association. doi:10.1001/jamainternmed.2013.3171
- Hawkes, A. L., Nowak, M., Bidstrup, B. & Speare, R. (2006). Outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Vascular health and risk management*, 2 (4), 477–84. doi:10.2147/vhrm.2006.2.4.477
- Herdy, A. H., Marcchi, P. L. B., Vila, A., Tavares, C., Collaço, J., Niebauer, J. et al. (2008). Pre- and Postoperative Cardiopulmonary Rehabilitation in Hospitalized Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *American Journal of Physical Medicine &*

- Rehabilitation*, 87 (9), 714–719. doi:10.1097/PHM.0b013e3181839152
- Hoda, M. R., El-Achkar, H., Schmitz, E., Scheffold, T., Vetter, H. O. & De Simone, R. (2006). Systemic stress hormone response in patients undergoing open heart surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 82 (6), 2179–2186. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.06.087
- Holmes, S. D., Fornaresio, L. M., Miller, C. E., Shuman, D. J. & Ad, N. (2016). Development of the Cardiac Surgery Patient Expectations Questionnaire (C-SPEQ). *Quality of Life Research*, 25 (8), 2077–2086. Springer International Publishing. doi:10.1007/s11136-016-1243-4
- Janson, J. & Rohleder, N. (2017). Distraction coping predicts better cortisol recovery after acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 71, 38–39. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.103
- Jokinen, J. J., Hippeläinen, M. J., Turpeinen, A. K., Pitkänen, O. & Hartikainen, J. E. K. (2010). Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: A review of randomized controlled trials. *Journal of Cardiac Surgery*, 25, 309–317. doi:10.1111/j.1540-8191.2010.01017.x
- Jonas, W. B., Crawford, C., Colloca, L., Kaptchuk, T. J., Moseley, B., Miller, F. G. et al. (2015). To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open*, 5 (12), e009655. doi:10.1136/bmjopen-2015-009655
- Jones, F. & Riazi, A. (2011). Self-efficacy and self-management after stroke: a systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 33 (10), 797–810. Taylor & Francis. doi:10.3109/09638288.2010.511415
- Juergens, M. C., Seekatz, B., Moosdorf, R. G., Petrie, K. J. & Rief, W. (2010). Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *Journal of psychosomatic research*, 68 (6), 553–60. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.10.004
- Kaptchuk, T. J. & Miller, F. G. (2015). Placebo Effects in Medicine. *New England Journal of Medicine*, 150603140057001. doi:10.1056/NEJMp1506446
- Kidd, T., Poole, L., Leigh, E., Ronaldson, A., Jahangiri, M. & Steptoe, A. (2016). Health-related personal control predicts depression symptoms and quality of life but not health behaviour following coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Behavioral Medicine*, 39 (1), 120–127. Springer US. doi:10.1007/s10865-015-9677-7
- Kim, M. H., Gorouhi, F., Ramirez, S., Granick, J. L., Byrne, B. a, Soulika, A. M. et al. (2013). Catecholamine Stress Alters Neutrophil Trafficking and Impairs Wound Healing by β 2-Adrenergic Receptor-Mediated Upregulation of IL-6. *Journal of Investigative Dermatology*, 134 (3), 809–817. doi:10.1038/jid.2013.415
- Krantz, D. S., Sheps, D. S., Carney, R. M. & Natelson, B. H. (2000). Effects of mental stress in patients with coronary artery disease: evidence and clinical implications. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 283, 1800–1802.
- Krohne, H. W. & El-Giamal, M. (2008). Psychologische Operationsvorbereitung,

- Stressbewältigung und perioperativer Status. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*, 16, 183–195.
- Laferton, J. A. C., Auer, C. J., Shedden-Mora, M. C., Moosdorf, R. & Rief, W. (2015). Factors Associated with Disability Expectations in Patients Undergoing Heart Surgery. *International Journal of Behavioral Medicine*, 22 (1), 85–91. doi:10.1007/s12529-014-9434-2
- Laferton, J. A. C., Auer, C. J., Shedden-Mora, M. C., Moosdorf, R. & Rief, W. (2016). Optimizing preoperative expectations in cardiac surgery patients is moderated by level of disability: the successful development of a brief psychological intervention. *Psychology, Health & Medicine*, 21 (3), 227–285. doi:10.1080/13548506.2015.1051063
- Laferton, J. A. C., Kube, T., Salzmann, S., Auer, C. J. & Shedden-Mora, M. C. (2017). Patients' Expectations Regarding Medical Treatment: A Critical Review of Concepts and Their Assessment. *Frontiers in Psychology*, 8 (February), 1–12. doi:10.3389/fpsyg.2017.00233
- Layous, K. & Lyubomirsky, S. (2013). The how, why, what, when, and who of happiness. *Just right: cultivating healthy positive emotion*, 473–495.
- Lazarus, R. S. & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, 1, 141–169.
- Libby, P. & Theroux, P. (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111 (25), 3481–3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878
- Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., Venge, P. & Wallentin, L. (2000). Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 343 (16), 1139–1147. doi:10.1056/NEJM200010193431602
- Liu, J. J. W., Vickers, K., Reed, M. & Hadad, M. (2017). Re-conceptualizing stress: Shifting views on the consequences of stress and its effects on stress reactivity. *PLoS ONE*, 12 (3), 1–14. doi:10.1371/journal.pone.0173188
- Logan, J. G. & Barksdale, D. J. (2008). Allostasis and allostatic load: Expanding the discourse on stress and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Nursing*, 17 (7B), 201–208. doi:10.1111/j.1365-2702.2008.02347.x
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and damaging effects of stress mediators. *NEJM*, 338 (3), 171–179. doi:10.1056/NEJM199801153380307
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x
- McEwen, B. S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8, 367–381. doi:10.1056/NEJM199801153380307
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87, 873–904. doi:10.1152/physrev.00041.2006
- Mondloch, M. V., Cole, D. C. & Frank, J. W. (2001). Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients'

- recovery expectations and health outcomes. *Cmaj*, 165 (2), 174–179.
- Mu, D.-L., Wang, D.-X., Li, L.-H., Shan, G.-J., Li, J., Yu, Q.-J. et al. (2010). High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Critical care*, 14 (6), R238. doi:10.1186/cc9393
- Murgatroyd, D. F., Harris, I. A., Tran, Y., Cameron, I. D., Gabbe, B., Cameron, P. et al. (2016). Predictors of return to work following motor vehicle related orthopaedic trauma. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17 (1), 171. BMC Musculoskeletal Disorders. doi:10.1186/s12891-016-1019-6
- Murray, C. J. L. & Lopez, A. D. (2013). Measuring the Global Burden of Disease. *The New England Journal of Medicine*, 369, 448–457. doi:10.1056/NEJMra1201534
- Naghavi, M., Wang, H., Lozano, R., Davis, A., Liang, X., Zhou, M. et al. (2015). GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 385 (9963), 117–171. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2
- Nater, U. M., Skoluda, N. & Strahler, J. (2013). Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Current opinion in psychiatry*, 26 (5), 440–5. doi:10.1097/YCO.0b013e328363b4ed
- Nestoriuc, Y., von Blanckenburg, P., Schuricht, F., Barsky, A. J., Hadji, P., Albert, U.-S. et al. (2016). Is it best to expect the worst? Influence of patients' side-effect expectations on endocrine treatment outcome in a 2-year prospective clinical cohort study. *Annals of Oncology*, (August), mdw266. doi:10.1093/annonc/mdw266
- OECD. (2015). Health at a Glance 2015: OECD Indicators, *OECD* (Band 2015). Paris: OECD Publishing. doi:10.1787/health_glance-2009-en
- Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L., Manolagas, S. C. & Chrousos, G. P. (1998). The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. *Annals of Internal Medicine*, 128 (2), 127–137. doi:10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00009
- Paur, H., Wright, P. T., Sikkil, M. B., Tranter, M. H., Mansfield, C., O'Gara, P. et al. (2012). High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*, 126 (6), 697–706. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591
- Peerdeman, K. J., van Laarhoven, A. I. M., Peters, M. L. & Evers, A. W. M. (2016). An integrative review of the influence of expectancies on pain. *Frontiers in Psychology*, 7 (AUG), 1–7. doi:10.3389/fpsyg.2016.01270
- Petrie, K. K. J., Cameron, L. D. L., Ellis, C. J. C., Buick, D. & Weinman, J. (2002). Changing Illness Perceptions After Myocardial Infarction : An Early Intervention Randomized Controlled Trial. *Psychosomatic Medicine*, 64, 580–586. doi:10.1097/00006842-200207000-00007
- Price, D. D., Finniss, D. G. & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annual review of psychology*, 59, 565–90. doi:10.1146/annurev.psych.59.113006.095941

- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E. & Cook, N. R. (2002). Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *The New England Journal of Medicine*, 347 (20), 1557–1565. doi:10.1056/NEJMoa021993
- Rief, W. & Glombiewski, J. A. (2017). The role of expectations in mental disorders and their treatment Expectations. *World Psychiatry*, 16 (2), 210–211. doi:10.1002/wps.20427 World
- Rimington, H., Weinman, J. & Chambers, J. B. (2010). Predicting outcome after valve replacement. *Heart (British Cardiac Society)*, 96 (2), 118–23. doi:10.1136/hrt.2008.160010
- Ronaldson, A., Kidd, T., Poole, L., Leigh, E., Jahangiri, M. & Steptoe, A. (2015). Diurnal Cortisol Rhythm Is Associated With Adverse Cardiac Events and Mortality in Coronary Artery Bypass Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100 (10), 3676–3682. doi:10.1210/jc.2015-2617
- Rosenne, E., Sorski, L., Shaashua, L., Neeman, E., Matzner, P., Levi, B. et al. (2014). In vivo suppression of NK cell cytotoxicity by stress and surgery: Glucocorticoids have a minor role compared to catecholamines and prostaglandins. *Brain, Behavior, and Immunity*, 37, 207–219. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.bbi.2013.12.007
- Roth-Isigkeit, A., Brechmann, J., Dibel, L., Sievers, H. H., Raasch, W. & Schmucker, P. (1998). Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest*, 21 (1), 12–19.
- Rozanski, A., Blumenthal, J. A. & Kaplan, J. (1999). Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation*, 2192–2217. doi:10.1161/01.CIR.99.16.2192
- Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W. & Bingel, U. (2015). Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews*, 67 (3), 697–730. doi:10.1124/pr.114.009423
- Scheier, M. F., Matthews, K. A., Owens, J. F., Schulz, R., Bridges, M. W., Magovern, G. J. et al. (1999). Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Archives of internal medicine*, 159, 829–835. doi:10.1001/archinte.159.8.829
- Seeman, T. E., Crimmins, E., Huang, M. H., Singer, B., Bucur, A., Gruenewald, T. et al. (2004). Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur Studies of Successful Aging. *Social Science and Medicine*, 58 (10), 1985–1997. doi:10.1016/S0277-9536(03)00402-7
- Seeman, T. E., McEwen, B. S., Rowe, J. W. & Singer, B. H. (2001). Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (8), 4770–5. doi:10.1073/pnas.081072698
- Sivamani, R. K., Pullar, C. E., Manabat-Hidalgo, C. G., Rocke, D. M., Carlsen, R. C., Greenhalgh, D. G. et al. (2009). Stress-mediated increases in systemic and local epinephrine impair skin wound healing: Potential new indication for beta blockers. *PLoS Medicine*, 6 (1), 0105–0115. doi:10.1371/journal.pmed.1000012

- Smeets, T., Cornelisse, S., Quaedflieg, C. W. E. M., Meyer, T., Jellicic, M. & Merckelbach, H. (2012). Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): A quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinology*, 37 (12), 1998–2008. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.04.012
- Steptoe, A., Dockray, S. & Wardle, J. (2009). Positive affect and psychobiological processes relevant to health. *Journal of personality*, 77 (6), 1747–76. doi:10.1111/j.1467-6494.2009.00599.x
- Steptoe, A. E. & Appels, A. E. (1989). *Stress, personal control and health*. Chichester: Wiley.
- Steptoe, A., Hamer, M. & Chida, Y. (2007). The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: A review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21 (7), 901–912. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.011
- Steptoe, A. & Kivimäki, M. (2012). Stress and cardiovascular disease. *Nature reviews. Cardiology*, 9 (6), 360–70. doi:10.1038/nrcardio.2012.45
- Steptoe, A. & Kivimäki, M. (2013). Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annual review of public health*, 34, 337–54. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452
- Sternberg, E. M. (2006). Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nature Rev Immunol.*, 6 (4), 318–328.
- Tindle, H., Belnap, B. H., Houck, P. R., Mazumdar, S., Scheier, M. F., Matthews, K. A. et al. (2012). Optimism, Response to Treatment of Depression, and Rehospitalization After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Psychosomatic Medicine*, 74 (2), 200–207. doi:10.1007/s11103-011-9767-z.Placid
- Tully, P. J. & Baker, R. A. (2012). Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 9 (2), 197–208. doi:10.3724/SP.J.1263.2011.12221
- Ursin, H. & Eriksen, H. R. (2010). Cognitive activation theory of stress (CATS). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34 (6), 877–881. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.03.001
- Wilmore, D. W. (2002). From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Annals of surgery*, 236 (5), 643–8. doi:10.1097/01.SLA.0000032942.79841.ED
- Wirtz, P. H., von Känel, R., Emini, L., Suter, T., Fontana, A. & Ehlert, U. (2007). Variations in anticipatory cognitive stress appraisal and differential proinflammatory cytokine expression in response to acute stress. *Brain, behavior, and immunity*, 21 (6), 851–9. doi:10.1016/j.bbi.2007.02.003
- Wittstein, I. S. (2012). Stress cardiomyopathy: A syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32, 847–857. doi:10.1007/s10571-012-9804-8
- Wittstein, I. S., Thiemann, D. R., Lima, J. A. C., Baughman, K. L., Schulman, S. P.,

- Gerstenblith, G. et al. (2005). Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *The New England journal of medicine*, 352 (6), 539–48. doi:10.1056/NEJMoa043046
- Ziehm, S., Rosendahl, J., Strauss, B., Mehnert, A. & Koranyi, S. (2017). Psychological interventions for acute pain after open heart surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11). doi:10.1002/14651858.CD009984.pub3. www.cochranelibrary.com
- Ziemer, G. & Haverich, A. (2010). *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und herznahen Gefäßen* (3. Auflage.). Heidelberg: Springer. doi:10.1017/CBO9781107415324.004

Appendix

A. Studien

A.1 Studie 1

Salzmann, S., Laferton, J., Auer, C., Shedden-Mora, M., Wambach, K., & Rief, W. (submitted). Patientenerwartungen optimieren: Beschreibung einer präoperativen Kurzintervention am Beispiel von Patienten vor einer Bypass-Operation. Manuscript submitted for publication in *Verhaltenstherapie*

Patientenerwartungen optimieren: Beschreibung einer präoperativen Kurzintervention am Beispiel von Patienten vor einer Bypass-Operation

Stefan Salzmann, Dipl.-Psych.¹, Johannes Laferton, PhD^{2,3}, Charlotte Auer¹, PhD, Meike Shedden-Mora⁴, PhD, Katrin Wambach¹, PhD, Winfried Rief, PhD¹

¹Arbeitsgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Fachbereich Psychologie, Philipps-Universität, Marburg, Deutschland

²Psychologische Hochschule Berlin, Deutschland

³ Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Institut für Psychologie, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg, Deutschland

⁴Institut und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Deutschland

Korrespondenzadresse: Stefan Salzmann, Arbeitsgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Fachbereich Psychologie, Philipps-Universität, Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg, Deutschland. Telefon: +49-6421-2823788; Fax: +49-6421-2828904; Email: stefan.salzmann@staff.uni-marburg.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Patientenerwartungen sind einer der wichtigsten Wirkmechanismen bei psychotherapeutischen und medizinischen Behandlungen und spielen für die Genesung eine wichtige Rolle. Vor diesem Hintergrund wurde eine psychologische präoperative Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung entwickelt, um den Genesungsprozess nach Herzoperationen positiv zu beeinflussen. Dieser Artikel beschreibt die psychologische Kurzintervention (EXPECT) und berichtet Evaluationsergebnisse der Intervention aus Patientensicht.

Patienten und Methoden: 124 herzchirurgische Patienten wurden randomisiert und einer von drei Interventionen zugeteilt: (a) Erwartungsoptimierung, (b) supportive Therapie oder (c) ausschließlich medizinische Standardbehandlung. In der Erwartungsintervention, die zwei Sitzungen und zwei Telefonate vor der Operation umfasst, wurden systematisch verhaltens- und behandlungsbezogene Ergebniserwartungen optimiert. Die Patienten wurden nach ihrer Zufriedenheit mit der Intervention befragt.

Ergebnisse: Die Zufriedenheit der Patienten mit beiden psychologischen Interventionen war hoch bis sehr hoch. Patienten in der Erwartungsintervention fühlten sich noch besser informiert und erwarteten einen positiveren Heilungsverlauf im Vergleich zu den Patienten mit supportiver Therapie.

Diskussionen: Ein Großteil der Patienten erlebt die Interventionen als hilfreich und erwartet durch die Intervention positivere Ergebnisse, die sich auch im längsschnittlichen Verlauf bestätigten. Präoperative Interventionen bei herzchirurgischen Eingriffen können somit das bestehende Behandlungsangebot sinnvoll erweitern.

Schlussfolgerungen: Die Optimierung von Patientenerwartungen vor der eigentlichen Intervention kann zu einer Verbesserung von Behandlungsergebnissen beitragen. Implikationen für Psychotherapie werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Erwartungen, Placebo-Effekt, Herzchirurgie, psychologische Intervention, klinische Studie

Summary

Background: Patients' expectations are thought to be an important mechanism regarding psychotherapeutic and medical treatments and play a crucial role for recovery. Therefore, a short preoperative psychological intervention targeting patients' expectations was developed to facilitate patients' recovery after heart surgery. This article describes the short psychological intervention (EXPECT) and reports results of patients' evaluation regarding the intervention.

Patients and methods: 124 heart surgery patients were randomized to one of three interventions: (a) expectation optimization, (b) supportive therapy, or (c) standard medical care only. The expectation intervention incorporated two sessions in person and two telephone calls to systematically optimize behavior- and treatment-related outcome expectations. Subsequently, patients evaluated the intervention.

Results: Patients' satisfaction regarding both interventions was rated high to very high. Patients undergoing the expectation intervention felt better informed and expected a more positive recovery process compared to the supportive therapy.

Discussion: Most patients rated the interventions to be helpful and expected more positive outcomes due to the interventions, which was supported by the longitudinal study results. Preoperative psychological interventions might be a reasonable add-on in the treatment of heart-surgery patients.

Conclusion: Optimizing patients expectations before surgery can contribute to a more positive treatment outcome. Implications for psychotherapy are also discussed.

Keywords: Expectations, placebo effect, heart surgery, psychological intervention, clinical trial

Theoretischer Hintergrund

Die Relevanz von Erwartungen in der Behandlung psychischer sowie körperlicher Erkrankungen wird durch Erkenntnisse aus der Placebo-Forschung immer deutlicher [Rief und Glombiewski, 2016; Rief und Glombiewski, 2017]. Ansätze zur systematischen Nutzung dieses Wissen sind jedoch noch selten [Enck et al., 2013]. Medizinische Behandlungseffekte setzen sich aus spezifischen und unspezifischen Faktoren zusammen. Ein spezifischer Faktor kann beispielsweise der pharmakologische Wirkstoff eines Medikaments sein, wobei unspezifische Faktoren (z.B. Patientenerwartungen im Hinblick auf das Behandlungsergebnis) ausschlaggebend für den Placebo-Effekte sind. Erwartungen werden neben der Arzt-Patient-Interaktion und Konditionierungsprozessen als einer der wichtigsten Wirkmechanismen von Placebo-Effekten konzeptualisiert [Schedlowski et al., 2015]. Placebo-Effekte beeinflussen dabei nicht nur subjektive Maße (z.B. Lebensqualität), sondern auch objektive Maße wie beispielsweise Immunparameter [Schedlowski et al., 2015]. So beruht ein Großteil der Wirksamkeit von Antidepressiva auf dem Placebo-Effekt [Kirsch, 2016; Shedden-Mora et al., 2011]. Der Einfluss von Erwartungen wird auch durch eine experimentelle Studie an gesunden Probanden von Bingel und Kollegen [2011] deutlich, wobei die schmerzreduzierende Wirkung von Opiaten je nach Erwartungsinstruktion und die dadurch bedingte Manipulation der Behandlungsergebniserwartung entweder erhöht oder komplett aufgehoben werden konnte.

Patientenerwartungen sagen auch bei psychotherapeutischen Interventionen den Behandlungserfolg vorher [Constantino et al., 2011] und gelten als einer der wichtigsten allgemeinen Wirkfaktoren von Psychotherapie [Wampold, 2015; Wampold et al., 2005]. Beispielsweise wird ein Patient voraussichtlich nur dann von einer psychotherapeutischen Behandlung profitieren, wenn er auf Basis einer glaubhaften Erklärung für seine Probleme (z.B. ein nachvollziehbares Krankheitsmodell) generell eine Veränderung seiner gegenwärtigen Situation erwartet. Spezifischer betrachtet ist eine erfolgreiche Psychotherapie nur dann wahrscheinlich, wenn ein Patient erwartet, dass ihm sein Therapeut helfen, die durchzuführenden Interventionen hilfreich sein werden und der Patient langfristig davon ausgeht, seine Probleme selbst positiv beeinflussen zu können [Wampold, 2015]. Neben der Erfüllung und Förderung dieser Erwartungen kann es jedoch auch sinnvoll sein, störungsspezifische Erwartungen (z.B. „Ich werde abgelehnt“) gezielt zu verletzen, da eine effektive Therapie zu einer

langfristigen Modifikation störungsrelevanter Erwartungen führen sollte [Rief and Glombiewski, 2016].

Selbst bei sehr invasiven medizinischen Prozeduren wie der Behandlung von Herzerkrankungen durch eine aortokoronare Bypass-Operation, hängen die Behandlungsergebnisse nicht allein von den chirurgischen Fähigkeiten oder medizinischen Faktoren ab [Hawkes et al., 2006; Jonas et al., 2015]. Studien zeigen, dass auch hier psychologische Faktoren eine wichtige Rolle für die Genesung und postoperative Lebensqualität von Herzpatienten spielen [Hawkes et al., 2006; Auer et al., 2016]. Bereits präoperativ sind positive Erwartungen unabhängig von medizinischen Risikofaktoren (z.B. Pumpfunktion des Herzens) wichtige Prädiktoren für eine höhere Lebensqualität, eine geringere Depressivität und eine geringere krankheitsbedingte Beeinträchtigungen nach einer Bypass-Operation [Juergens et al., 2010]. Dieser Zusammenhang zwischen präoperativen Erwartungen und postoperativer Lebensqualität wurde auch in einer Meta-Analyse unabhängig von der Art der Operation und Krankheitsschwere [Auer et al., 2016] gefunden. Optimistischere Einstellungen, also generalisierte positive Ergebniserwartungen, gehen mit geringeren Rehospitalisierungsraten nach einer Bypass-Operation einher [Scheier et al., 1999] und sagen sogar Langzeit-Überlebensraten bei Herzpatienten voraus [Barefoot et al., 2011]. Da Herzerkrankungen weltweit eine der häufigsten Ursachen für Erwerbsunfähigkeit und Todesfälle sind sowie massive Kosten für das Gesundheitssystem verursachen [Murray und Lopez, 2013; Halaris, 2013; Go et al., 2014], erscheint eine Erwartungsoptimierung mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse nach einer Bypass-Operation – unabhängig von medizinischen Faktoren – zu optimieren, sehr relevant.

Bisherige präoperative psychologische Interventionen konnten zeigen, dass Risikofaktoren verändert, die körperliche Fitness sowie das Wissen über die eigene Erkrankung verbessert [Furze et al., 2009] und Erwartungen verändert werden konnten [Broadbent et al., 2009a]. Allerdings ist die generelle Wirksamkeit von präoperativen Interventionen für herzchirurgische Patienten noch nicht eindeutig geklärt [Guo, 2015] und es gibt bisher kaum Studien, die versucht haben, spezifisch präoperative Erwartungen herzchirurgischer Patienten zu optimieren.

Im Rahmen der PSY-HEART-Studie (Psychologische Intervention für Herzpatienten) wurde deshalb eine kurze präoperative psychologische Intervention mit dem primären Ziel entwickelt, durch die Optimierung von Patientenerwartungen den Heilungsverlauf zu verbessern [Laferton et al., 2013]. Ein weiterer wichtiger Aspekt

hierbei war die Durchführbarkeit der Intervention im klinischen Alltag auf einer herzchirurgischen Station. Die Ergebnisse der Studie wurden kürzlich veröffentlicht und zeigen, dass Patienten von dieser zusätzlichen präoperativen psychologischen Intervention profitierten, indem sie sechs Monate nach der Operation weniger beeinträchtigt waren (verglichen mit Patienten, die nur medizinische Standardbehandlung erhielten), eine höhere Lebensqualität berichteten und sogar geringere Entzündungsparameter zeigten als Patienten in der Standardbehandlungsbedingung [Rief et al., 2017]. Darüber hinaus konnte die physiologische Stressreaktion nach der Operation verringert [Salzmann et al., 2017] sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzt werden [Auer et al., 2017]. In diesem Artikel soll die erwartungsoptimierende Intervention und deren Entwicklung genauer beschrieben sowie die Zufriedenheit der Patienten mit den präoperativen psychologischen Interventionen dargestellt und diskutiert werden.

Methode

Studiendesign

Um zu überprüfen, ob eine präoperative psychologische Kurzintervention zur Erwartungsoptimierung den Genesungsprozess nach einer aortokoronaren Bypass-Operationen positiv beeinflussen kann, wurden Patienten auf eine von drei möglichen Bedingungen randomisiert; entweder ausschließlich medizinische Standardbehandlung (standard medical care; SMC) oder eine von zwei zusätzlichen präoperativen psychologischen Interventionen (Erwartungsintervention EXPECT, supportive Therapie SUPPORT). Die Datenerhebung fand zu vier Zeitpunkten in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Gießen Marburg statt: Baseline (T0: etwa 7-10 Tage vor der Operation, nach der psychologischen Intervention (T1: Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus; etwa einen Tag vor der Operation), postoperativ (T2; etwa sechs Tage der Operation) und sechs Monate postoperativ (T3) im Zeitraum zwischen April 2011 und Mai 2015 statt. Detaillierte Informationen zum Studiendesign sind im Studienprotokoll zu finden [Laferton et al., 2013]. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg genehmigt und entspricht den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki in ihrer erweiterten Form von 1975 und ihren Zusätzen von 1983, 1989 und 1996.

Ergebnisvariablen

Primäre Ergebnisvariable war die krankheitsbedingte Beeinträchtigung (Pain Disability Index, PDI) [Tait et al., 1990] der Patienten sechs Monate nach der Operation. Ergebnisse zum primären Outcome, zu weiteren klinischen Ergebnisvariablen (z.B. mentale und physische Lebensqualität, Angst, Depressivität, Erwartungen), biologischen Parametern (z.B. Interleukin-6 oder Adrenalin) [Rief et al., 2017; Salzmann et al., 2017], sowie zur Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus wurden andernorts berichtet [Auer et al., 2017]. Dabei konnte der langfristig positive Effekt der EXPECT-Intervention auf die krankheitsbedingte Beeinträchtigung sechs Monate später belegt werden. Dieser Artikel beschreibt die erwartungsoptimierende Intervention und deren Entwicklung genauer und soll die Zufriedenheit der Patienten mit den präoperativen psychologischen Interventionen darstellen und diskutieren. Die Zufriedenheit der Patienten mit dem Gesprächsangebot wurde zu zwei Zeitpunkten erfragt: direkt nach Abschluss der Intervention (vor Operation) und sechs Monate nach der Operation (Follow-up). Es wurden jeweils sieben Fragen gestellt, die die Patienten

auf einer Skala 1-5 (1=stimme absolut nicht zu, 2=stimme weniger zu, 3=weder noch, 4=stimme etwas zu, 5=stimme absolut zu) in einem Paper-Pencil-Fragebogen beantworten konnten (siehe Abb. 2).

Rekrutierung

Patienten auf der Warteliste für eine aortokoronare Bypass-Operation mit oder ohne Herzklappenersatz der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Gießen Marburg wurden vor Aufnahme in das Krankenhaus telefonisch kontaktiert. Die Studienteilnehmer mussten mindestens 18 Jahre alt und für eine erste elektive Bypass-Operation mit Unterstützung einer Herz-Lungen-Maschine vorgesehen sein. Eine schwerwiegende psychische oder eine lebensbedrohliche (nicht-kardiale) Erkrankung sowie eine vorhergehende Bypass-Operation oder die Teilnahme an anderen Studien waren Ausschlusskriterien.

Insgesamt nahmen N=124 Patienten an der Studie teil, von denen drei von der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden. Ein Patient zog seine Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zurück, bei einem Patienten stellte sich heraus, dass er keine Bypass-Operation benötigte und ein Patient wurde aufgrund einer Verletzung des Studiendesigns (mehr als vier Wochen zwischen Intervention und Operation) ausgeschlossen. Eine detaillierte Übersicht über die Stichprobeneigenschaften ist in der Publikation zum primären Outcome zu finden [Rief et al., 2017]. Im Mittel war die Gesamtstichprobe 66.1 (8.27) Jahre alt (EXPECT=66.3 (7.88), SUPPORT=64.9 (8.15), SMC=67.0 (8.76)) und vorwiegend männlich 84.3 % (EXPECT=84.6 %, SUPPORT=81.6 %, SMC=86.4 %).

Ablauf und Assessment

Bei Interesse an einer Studienteilnahme wurde ein erstes persönliches Treffen im Klinikum 7-10 Tage vor der Operation vereinbart, bei dem die Patienten alle relevanten Informationen erhielten. Nach schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme fand die Ausgangsmessung statt. Klinische Psychologen mit fortgeschrittenen Kenntnissen in kognitiver Verhaltenstherapie führten das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV (SKID) durch, um psychische Komorbiditäten zu erfassen. Soziodemographische Daten wie Alter, Geschlecht und Bildung wurden erfragt, medizinische Daten wurden den Patientenakten entnommen. Nach der Ausgangsmessung wurden die Patienten

randomisiert einer der drei möglichen Studienbedingungen zugeteilt. Eine Studienassistentin in der Klinik unterstützte bei der Datenerhebung und kümmerte sich um organisatorische Aspekte. Die medizinischen Gespräche zur Vorbereitung der Operation fanden in der Regel am Aufnahmetag (ein Tag vor der Operation) statt und bestanden aus einem präoperativen Gespräch mit einem Herzchirurgen und einem Anästhesisten. Dabei liegt der Fokus auf der Erläuterung der medizinischen Prozedur, der Aufklärung über medizinische Risiken und dem Unterzeichnen der Einverständniserklärung. Gespräche über die Erwartungen der Patienten vor allem auch in Bezug auf die Zeit nach der Operation sind nicht systematisch in diese präoperativen Gespräche eingebettet. Darüber hinaus werden die Patienten auch von der Pflege am Aufnahmetag empfangen und betreut.

Rahmenbedingungen und Ablauf der psychologischen Kurzintervention

Sowohl die erwartungsoptimierende als auch die supportive psychologische Intervention umfassten jeweils zwei individuelle Sitzungen (à 50 Minuten) vor Ort und zwei Telefongespräche (à 20 Minuten) zwischen der Ausgangsuntersuchung und der Operation (vgl. Abb. 1). Der erste persönliche Gesprächstermin fand etwa 7-10 Tage vor der Operation statt; dann wurden beide Telefonate mit den Patienten geführt; anschließend fand der letzte persönliche Gesprächstermin zumeist am Aufnahmetag in die Klinik statt (etwa ein Tag vor der Operation). Etwa sechs Wochen nach der Operation wurde ein weiteres 20-minütiges Booster-Telefonat durchgeführt. Die Gespräche wurden in einem Raum der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Gießen Marburg in Kooperation mit der Abteilung für Klinische Psychologie und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt.

Die Interventionen wurden von klinischen Psychologen mit fortgeschrittenen Kenntnissen in kognitiver Verhaltenstherapie durchgeführt; die Psychologen (eine Frau, zwei Männer) wurden in der Anwendung der manualisierten Intervention geschult und regelmäßig supervidiert (K.W.). Alle Therapiesitzungen wurden auf Video aufgezeichnet. Die Befolgung des Therapiemanuals für die unterschiedlichen Interventionen wurde durch verblindete Rater überprüft. Alle Sitzungen wurden den Patienten nach der letzten Sitzung auch als Audio-CD ausgehändigt. Die Patienten in der EXPECT-Gruppe erhielten darüber hinaus eine „Herzfibel“ zu Beginn der Intervention. In dieser „Herzfibel“ waren die wesentlichen Inhalte der Intervention in allgemein verständlicher Sprache sowie einiger Arbeitsblätter für Patienten

zusammengefasst und mit Bildern anschaulich dargestellt. Die Patienten sollten zwischen den Sitzungen mit Hilfe von Hausaufgaben die besprochenen Inhalte wiederholen und verinnerlichen.

Hintergründe der Entwicklung der Erwartungsintervention

Es wurde eine kognitiv-behaviorale, vornehmlich psychoedukative Intervention mit dem primären Ziel entwickelt, die Erwartungen von Patienten vor einer aortokoronaren Bypass-Operation an den Genesungsverlauf danach zu optimieren. Des Weiteren sollte die Intervention in den klinischen Alltag integrierbar sein. Die Intervention wurde auf dem Common-Sense Modells der Selbstregulation [Cameron and Leventhal, 2003; Leventhal et al., 1980] basierend konzipiert. Zur Erarbeitung der Interventionsinhalte wurden jedoch auch eigene qualitative Patienteninterviews sowie qualitative Arbeiten anderer Autoren berücksichtigt, die vor allem Themen wie starke körperliche Einschränkung, damit einhergehende eingeschränkte Aktivität, Rollenverlust, Abhängigkeit von anderen, aber auch Angst vor dem Tod sowie Kontrollverlust über die eigene Gesundheit als relevant erscheinen ließen [Lindsay et al., 2000]. Im Common-Sense Modell der Selbstregulation wird angenommen, dass Patienten über subjektive Krankheitsrepräsentationen (engl. *illness beliefs* oder *perceptions*) verfügen, die beschreiben, wie ein Patient seine Krankheit versteht und erlebt [Cameron and Leventhal, 2003; Leventhal et al., 1980]. So entwickeln Patienten Annahmen beispielsweise darüber, wie ihre Krankheit entstanden ist (Ursache), welche Symptome ihre Krankheit hervorruft (Identität), wie lange sie noch anhalten wird (Zeitverlauf), welche Folgen bestimmte Symptome haben werden (Konsequenzen) und ob Patienten durch eigenes Tun (persönliche Kontrolle) oder aufgrund einer Behandlung (Behandlungskontrolle) eine Besserung erfahren werden. Erwartungen sind inhärenter (wenn auch nicht expliziter) Bestandteil dieser Krankheitsrepräsentationen [Cameron und Leventhal, 2003], da sie in der Regel Annahmen über das Auftreten von Ereignissen oder Wahrnehmungen in der Zukunft darstellen [Laferton et al., 2017]. Funktionale Behandlungserwartungen aus Patientensicht sind mit verbesserten Behandlungsergebnissen assoziiert [Cameron and Leventhal, 2003]. Darüber hinaus ist es diesem Modell nach sinnvoll, maladaptive Annahmen bzw. Erwartungen der Patienten zu thematisieren und gegebenenfalls zu modifizieren. So ist beispielsweise eine häufige Vorstellung von Patienten mit Angina-Pectoris-Symptomatik, dass das Herz auch ohne vorhergehenden Myokardinfarkt als Organ an sich krank oder kaputt ist

[Furze et al., 2003] und nicht – wie es medizinisch richtig wäre – die Blutzufuhr zum Herzen durch verengte Arterien gestört ist.

Übergeordnetes Ziel der Intervention war, dass die Patienten der aortokoronaren Bypass-Operation, deren Ergebnis und der darauffolgenden Zeit mit größtmöglicher Zuversicht und gleichermaßen realistischen sowie individualisierten und funktionalen Erwartungen begegnen. Um die Vielfalt der in bisherigen Studien erfassten Patientenerwartungen zu integrieren und einer Schwierigkeit der bisherigen Erwartungsforschung – die Heterogenität der erfassten Konstrukte sowie deren Messung – entgegen zu wirken, haben Laferton und Kollegen [2017] ein Integratives Modell der Erwartungen für Patienten, die sich einer medizinischen Behandlung unterziehen, vorgeschlagen. Auch wenn das Modell erst nach Konzeption der Intervention publiziert wurde, nehmen wir im Folgenden Bezug darauf, da die dort integrierten Erwartungskonzepte zum Verständnis unserer Intervention hilfreich sind. An diesem Modell sollen sich die Bezeichnungen der unterschiedlichen Erwartungskonstrukte im Folgenden orientieren. Erwartungen werden hier als subjektive probabilistische Zukunftsaussagen über das Auftreten von Ereignissen konzipiert und dabei vor allem in Abgrenzung zu wertebasierten Konstrukten wie Wünschen oder Hoffnung verstanden. Ausgehend vom Integrativen Modell der Erwartungen [Laferton et al., 2017] sollten die Patienten ein besseres Verständnis für ihre Erkrankung erhalten und eine positive Ergebniserwartung (engl. *outcome expectation*) hinsichtlich der bevorstehenden Operation erhalten (z.B. eine geringere krankheitsbedingte Beeinträchtigung). Diese Ergebniserwartungen setzen sich nach dem Integrativen Modell aus Erwartungen zusammen, die ein Patient hinsichtlich seines eigenen krankheits- oder behandlungsbezogenen Verhaltens (engl. *behavior-related expectations*) hat, sowie durch die Erwartungen, die er hinsichtlich seiner Behandlung (engl. *treatment-related expectations*) ausbildet. Bei den verhaltensbezogenen Erwartungen unterscheidet das Modell noch zwischen Selbstwirksamkeit (engl. *self-efficacy*) und Verhaltensergebniserwartung (engl. *behavior outcome expectation*), welche gemeinsam als persönliche Kontrollerwartung (engl. *personalized outcome expectancy* oder *personal control belief*) bezeichnet werden. Ein Patient mit hoher Selbstwirksamkeit wird sich nicht zwangsläufig sportlich betätigen, solange er nicht auch im Sinne einer positiven Verhaltensergebniserwartung davon ausgeht, dass sich dieses Verhalten positiv auf seine Gesundheit auswirkt. Sowohl verhaltensbezogene als auch behandlungsbezogene Ergebniserwartungen können darüber hinaus hinsichtlich

der erwarteten positiven Aspekte (engl. *benefits*) oder Nebenwirkungen (engl. *side effects*) differenziert, sowie hinsichtlich Erwartungen, die sich auf Prozesse innerhalb des Patienten (z.B. Erwartungen hinsichtlich des Auftretens von Symptomen) oder auf externale Faktoren beziehen (z.B. Reaktion anderer im sozialen Umfeld), weiter unterschieden werden.

Um die Patienten dabei zu unterstützen eine generelle positive Ergebniserwartung auszubilden, sollten vor allem Ergebniserwartungen hinsichtlich der persönlichen Kontrollmöglichkeiten des Heilungsverlaufs und Erwartungen im Hinblick die positiven Konsequenzen der Behandlung gefördert werden. Die Erwartungen der Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen der Operation sollten ebenfalls durch adäquate Informationen optimiert werden, wobei Fehllannahmen (z.B. „Mein Herz ist kaputt“) korrigiert wurden. Auch eine Steigerung der Copingmöglichkeiten (engl. *task and coping self-efficacy*) war Ziel der Intervention.

Der Ablauf sollte im Hinblick auf Struktur und übergeordnete Themen für alle Patienten identisch sein, wobei eine individuelle Schwerpunktsetzung möglich sein sollte. Darüber hinaus wurde die Integration der Partner berücksichtigt, da auch die Erwartungen der Partner eine wichtige Rolle für die Patienten spielen [Figueiras and Weinman, 2003; Weinman et al., 2000; Broadbent et al., 2009b]. Deshalb wurden Partner bei Einverständnis der Patienten eingeladen an der Intervention teilzunehmen.

Instrumente

Im Rahmen der Studie wurden verschiedene Instrumente eingesetzt (Übersicht über alle Instrumente: [Laferton et al., 2013]). Um verhaltens- und behandlungsbezogene Ergebniserwartungen (persönliche Kontrollerwartungen und Behandlungskontrollerwartungen) zu erfassen, wurde der Expected Illness Perception Questionnaire, der eine Adaptation des Illness Perception Questionnaire (IPQ-R) [Moss-Morris et al., 2002] darstellt, verwendet. Behandlungsbezogene Ergebniserwartungen wurden dabei durch Items wie „6 Monate nach der Herzoperation wird meine Herzkrankheit durch die Operation wirksam geheilt sein“ und verhaltensbezogene Ergebniserwartungen durch Items wie „6 Monate nach meiner Herzoperation werde ich eine Menge tun können, um meine Symptome zu kontrollieren“ erfasst.

Im Folgenden werden die Inhalte im Rahmen der einzelnen Sitzungen der EXPECT-Intervention genauer beschrieben (Überblick in Tab. 1):

Sitzung 1 (7-10 Tage vor der Operation, Dauer: 45-60 min): „Die Bypass-Operation – Neu gewonnene Freiheit und Lebensretter“

Zu Beginn der Sitzung wurde der Patient¹ begrüßt und über das Vorgehen, den zeitlichen Ablauf und die Ziele der Interventionen informiert, bevor ihm die Herzfibel ausgehändigt wurde. Er erhielt darüber hinaus die Information, dass die Einstellungen und Erwartungen eines Patienten für die Genesung eine wichtige Rolle spielen. Im Fokus der ersten Sitzung standen das subjektive Krankheitsmodell des Patienten und die anstehende Bypass-Operation. Mit dem Patienten wurde ausgehend von subjektiven Krankheits-/Behandlungsmodells ein grundlegendes Verständnis seiner Erkrankung, der damit assoziierten Symptome und des medizinischen Eingriffs erarbeitet. Um eine möglichst hohe sowie positive behandlungsbezogene Ergebniserwartung aufzubauen, sollte dem Patienten vermittelt werden, dass der Eingriff eine Heilung der gegenwärtig belastenden und einschränkenden Umstände der Herzerkrankung bedeutet. Dabei sollte vor allem verdeutlicht werden, dass die anstehende Operation die Unterversorgung des Herzens mit Sauerstoff aufheben damit assoziierte Symptome (z.B. Enge in der Brust) verschwinden und die körperliche Leistungsfähigkeit wieder ansteigen würde. Durch die Besprechung des Ablaufs der Operation und der Zeit danach wurden strukturelle bzw. Prozess-Erwartungen (engl. *structural/ process expectations*) thematisiert. Diese stellen einen wichtigen Aspekt des Behandlungskontextes dar; so haben Herzpatienten beispielsweise umso positivere Ergebniserwartungen, je invasiver die angewendeten Methoden sind [Hirani et al., 2008]. Es wurde darauf geachtet, dass die Informationen leicht verständlich formuliert werden („Stellen Sie sich einen Motor vor, der eigentlich noch gut läuft, aber kein Benzin mehr erhält, weil die Benzinleitung verstopft ist. Durch eine neue Benzinleitung erhält der Motor wieder ausreichend Treibstoff und kann wieder ganz normal funktionieren. So ähnlich ist es mit Ihrem Herzen. Damit Ihr Herz wieder optimal arbeiten kann, wird eine neue Leitung gelegt, um das Herz wieder ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen.“). Darüber hinaus wurden falsche Vorstellungen und Annahmen (z.B. „Mein Herz ist kaputt und wird nie wieder richtig funktionieren“) korrigiert.

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden ausschließlich die männliche Form verwendet; es sind stets Personen männlichen und weiblichen Geschlechts gleichermaßen gemeint.

Die Therapeuten betonten, dass die Operation ein oft durchgeführtes und damit sehr sicheres Verfahren ist. Auch die Kompetenz der Chirurgen und des gesamten Krankenhauspersonals wurde positiv beschrieben („Das sind Profis. Die machen das täglich und haben sehr viel Erfahrung.“). Positive Ergebniserwartungen wurden vor allem auch durch Informationen über Symptomverbesserung, Steigerung der Lebensqualität und einen positiv-realistischen Erholungsprozess gefördert, indem auch explizit Erwartungen hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs (engl. *timeline expectations*) thematisiert wurden. Um die Information für den Patienten verständlich zu gestalten und den persönlichen Transfer auf seine individuelle Situation zu fördern, sollten die Informationen hinsichtlich der mit der Bypass-Operation verbundenen Vorteile auch in eine Antizipation der Zeit nach der Operation einfließen. Unter Berücksichtigung von Experten-Empfehlungen der Society of Thoracic Surgeons [2008] wurde dabei gemeinsam mit dem Patienten ein gestufter Aktivitätsplan („Meine Aktivitäten nach der Herzoperation“) entwickelt, in dem der Patient Aktivitäten beschreiben sollte, die er in den ersten sechs Wochen (z.B. leichte Gartenarbeit wie Blumen umtopfen), sechs Wochen nach der Operation (z.B. etwas intensivere Gartenarbeit wie Rasenmähen) und drei Monate (z.B. sehr intensive Gartenarbeit wie Holz hacken) wieder ausführen möchte (für Beispiele siehe Tab. 2).

Von diesen Überlegungen ausgehend wurde der Patient unter Einbezug seiner persönlichen Interessen und Wünsche zu einer Imaginationübung angeleitet, indem er sich eine Situation sechs Monate nach einer erfolgreich verlaufenen Operation vorstellen sollte, die den Erfolg und die gesteigerte Lebensqualität nach der Operation ausdrückt. Der Patient wurde im Rahmen der Imagination ermutigt, sich die Zeit nach Operation vorzustellen, indem er neben den für ihn persönlich wichtigen Ereignissen an die damit assoziierten Emotionen denken sollte. Diese Imagination wurde gemeinsam ausgestaltet, indem vor allem auch die Sinneseindrücke und positive Emotionen elaboriert wurden (für ein Patientenbeispiel Herr M. Abb. 3). Der Patient wurde dazu ermutigt, diese Übung so oft wie möglich durchzuführen.

Zusammenfassend sollte der Patient im Hinblick auf sein subjektives Krankheitsmodell in positiven und adaptiven behandlungsbezogenen Ergebniserwartungen bestärkt werden, maladaptive Nebenwirkungserwartungen der Behandlung sollten hinterfragt und verändert werden. Als Kernbotschaft sollte der Patient aus dieser ersten Sitzung mitnehmen, dass die Herzoperation eine sehr gute Aussicht auf Erfolg bietet und sich seine Lebensqualität postoperativ langfristig verbessern wird. Zum Ende der Sitzung

wurde das Erarbeitete unter Betonung der Vorteile, die sich durch die Operation ergeben, zusammengefasst und ein Ausblick auf die kommenden Termine gegeben. Zur Festigung des Besprochenen wurde dem Patienten als Hausaufgabe aufgetragen, den entsprechenden Abschnitt in der Herzfibel nochmals zu lesen.

Telefonat 1 (etwa fünf Tage vor der Operation, Dauer: 20 min): „Die Bypass-Operation und mein Gesundheitsverhalten – Chance zum Neuanfang I“

Zu Beginn des Telefonats wurden die Inhalte der letzten Sitzung kurz wiederholt und zum aktuellen Thema, der Steigerung der verhaltensbezogenen Ergebniserwartungen übergeleitet. Um die Ergebniserwartungen im Hinblick auf das eigene Verhalten zu optimieren, wurden zunächst die subjektiven Ursachen für die Herzerkrankung des Patienten erhoben, um diese durch psychoedukative Elemente über Ursachen und Risikofaktoren zu ergänzen. Hierbei wurde vor allem ein Fokus auf Lebensgewohnheiten (z.B. Rauchen, Ernährung, Sport) und auf Aspekte gelegt, auf die der Patient selbst Einfluss hat, deren Veränderung einen positiven Effekt auf die Gesundheit hätte (verhaltensbezogene Ergebniserwartungen) und deren Umsetzung er sich zutraut (Selbstwirksamkeitserwartung). Insbesondere die Zusammenhänge zwischen den Lebensgewohnheiten und der Herzkrankheit wurden diskutiert, um für jeden Patienten identifizieren zu können, wie er oder sie nach überstandener Operation ganz konkret Kontrolle über das Fortschreiten bzw. das erneute Auftreten seiner Erkrankung ausüben könne. Diese neu gewonnene Kontrolle sollte gegenüber der aktuellen Situation vor der Operation als Vorteil herausgestellt werden, indem es als „Chance zum Neuanfang“ bezeichnet wurde. Der Therapeut unterstützte den Patienten dabei, Annahmen wie „Ich habe keine Kontrolle über meine Herzkrankheit“ in Richtung „Ich habe die Möglichkeit meine Herzerkrankung positiv zu beeinflussen“ zu verändern. Abschließend wurden die Inhalte der Sitzung rekapituliert, die Imaginationsübung unter Einbezug der neu erarbeiteten Inhalte durchgeführt und ein Ausblick auf das nächste Telefonat gegeben. Hausaufgabe des Patienten war es zu überlegen, wo und wie er seine Herzerkrankung selbst zukünftig positiv beeinflussen kann.

Telefonat 2 (etwa drei Tage vor der Operation, Dauer: 20 min): „Die Bypass-Operation und mein Gesundheitsverhalten – Chance zum Neuanfang II“

Auch das zweite Telefonat begann mit der Wiederholung der Inhalte des letzten Kontakts. Ausgehend von der erneuten Betonung der Bedeutung des eigenen Gesundheitsverhaltens für den zukünftigen Gesundheitszustand, wurde an die persönlichen Risikofaktoren der Patienten angeknüpft. Auf Basis der identifizierten persönlichen Risikofaktoren im Gesundheitsverhalten der Patienten wurde ein Gesundheitsvertrag „ausgehandelt“, in welchem sich der Patient auf konkrete Schritte festlegen sollte, um seine Risikofaktoren in der Zukunft selbst positiv zu beeinflussen. Dabei wurde gemeinsam mit dem Patienten diskutiert, welche konkreten Veränderungen der Patient in seinem Leben vornehmen möchte. Um die Motivation zu steigern, wurde auch der Grund für eine Veränderung („Welche Vorteile hätte es, wenn Sie sich gesünder ernähren würden?“) jeweils diskutiert und festgehalten (z.B. „Ich will mich gesünder ernähren, um die Verengung meiner Arterien zu verhindern“). Selbstwirksamkeitserwartungen wurden gesteigert, indem zukünftige gesunde Verhaltensweisen wie Sport oder eine ausgewogene Ernährung möglichst konkret im Gesundheitsvertrag festgehalten wurden (z.B. „2 x pro Woche Fisch essen“ oder „Ich gehe mit meiner Frau jeden Tag nach dem Essen eine halbe Stunde spazieren“). Dabei achtete der Therapeut darauf, dass nur solche Verhaltensweisen notiert wurden, die sich der Patient auch wirklich zutraut. Darüber hinaus wurde dem Patienten empfohlen, den Vertrag zu unterschreiben und für Angehörige gut sichtbar aufzuhängen, um das Commitment zu steigern.

Nach Wiederholung der Inhalte und Durchführung der Imaginationsübung erhielten die Patienten einen Ausblick auf die nächste Sitzung. Als Hausaufgabe sollte der „Gesundheitsvertrag“ fertiggestellt werden.

Sitzung 2 (ein Tag vor der Operation, Dauer: 45-60 min): „Nebenwirkungen der Bypass-Operation – ich bin gewappnet“

Nach der Wiederholung der bisherigen Inhalte wurde der Schwerpunkt in der zweiten persönlichen Sitzung auf erwartete Nebenwirkungen durch die Behandlung und die Vorbereitung bzw. den Umgang mit unangenehmen, aber nicht bedrohlichen „normalen“ Symptomen nach der Operation gelegt. Es wurden daher vor allem negative Behandlungsergebniserwartungen sowie die Selbstwirksamkeitserwartung hinsichtlich der eigenen Copingmöglichkeiten bearbeitet, um den Patienten in die Lage zu versetzen, bestmöglich mit unangenehmen Symptomen umzugehen. Da diese Sitzung am Tag der Aufnahme in das Krankenhaus stattfand, sollte diese Sitzung neben den thematischen

Inhalten auch stabilisierend wirken, da die Patienten aufgrund der zeitlichen Nähe zur Operation und dem oft anstrengenden Prozedere am Aufnahmetag oft ein erhöhtes Anspannungsniveau aufwiesen. Der Patient sollte zudem eine realistische Erwartung von unangenehmen aber nicht bedrohlichen Symptomen und Empfindungen nach der Operation erhalten. Dadurch sollte einer unangemessenen Katastrophisierung (und damit einhergehenden negativen Erwartungshaltung) unangenehmer Begleiterscheinungen der Operation vorgebeugt werden. So wurde beispielsweise über das Aufwachen nach der Operation auf der Intensivstation gesprochen. Hierbei wurden die zu erwartenden Schläuche, Geräusche und Symptome detailliert besprochen und deren Funktion bzw. Ursache erläutert. Darüber hinaus wurden von Patienten geäußerte Ängste (z.B. vor möglichen Komplikationen) validiert und normalisiert. In Bezug auf angemessene Erwartungen hinsichtlich auftretender Symptome in der Erholungsphase nach der Operation (z.B. Schmerzen) wurden Copingstrategien gesammelt, um auch diesbezüglich die persönlichen Kontrollerwartungen zu steigern. Das Ergebnis wurde in einem persönlichen Problemlöseschema („Werkzeugkoffer gegen unangenehme Empfindungen“) festhielt, in dem der Patient seine individuellen Bewältigungsstrategien für erwartete Probleme (z.B. bei Schmerzen nach Schmerzmitteln fragen) festgehalten. Zum Abschluss der letzten Sitzung wurden die Vorteile durch die Operation im Vergleich zur Ausgangssituation im Sinne einer optimierten behandlungsbezogenen Ergebniserwartung nochmals herausgestellt und die wieder erlangte Kontrolle über die Herzkrankheit im Sinne einer verhaltensbezogenen Ergebniserwartung betont. Nach Zusammenfassung der wesentlichen Interventionsinhalte und der Durchführung der Imagination wurden wiederum die Inhalte zusammengefasst, die Audio-CD übergeben, offene Fragen geklärt und sich verabschiedet.

Patienten hatten am Ende dieser Sitzung die Möglichkeit einen „Brief an mich selbst“ zu schreiben, in dem sie die für sie wichtigsten Aspekte aus der Intervention als Hausaufgabe festhalten konnten. Dieser Brief wurde an das Studienteam übergeben und dem Patienten etwa sechs Wochen nach der Operation zugesendet, um ihn an die wichtigsten Aspekte der Intervention in seinen Worten zu erinnern.

Booster-Telefonat (etwa 6 Wochen nach der Operation; Dauer 20 min)

Zu Beginn des Booster-Telefonats wurden die Patienten nach ihrem derzeitigen Befinden und dem Verlauf nach der Operation gefragt. Anschließend wurde die

Umsetzung der Interventionsinhalte bzw. der Umsetzungserfolg (Aktivitäten nach der Herzoperation aus Sitzung 1; Gesundheitsvertrag aus Telefonat 2; Werkzeugkoffer gegen unangenehme Empfindungen aus Sitzung 2) der geplanten Ziele thematisiert. Je nach Erfolg wurden die Patienten für ihre bisherige Umsetzung bestärkt oder – bei Schwierigkeiten in der Umsetzung – noch hinsichtlich der geplanten Maßnahmen befragt und die dahinterstehende Motivation diskutiert. Der Therapeut half dabei Lösungen für bestehende Barrieren oder eine Adaptation des Plans zu entwickeln, indem er sowohl die verhaltensbezogenen Ergebniserwartungen als auch die Selbstwirksamkeitserwartungen thematisierte. Darüber hinaus wurde die Imaginationsübung unter Betonung der Handlungspläne als Weg zu dem vorgestellten Zielzustand durchgeführt. Am Ende des Telefonats wurde nochmal die Bedeutung der Handlungspläne für die Gesundheit des Patienten hervorgehoben, auf den weiteren Ablauf (Follow-up-Messung) verwiesen und dem Patienten eine gute Genesung gewünscht wurde.

Supportive Intervention

Um die Spezifität der erwartungsoptimierenden Intervention zu testen, erhielten Patienten in der supportiven Therapie dasselbe Ausmaß an therapeutischer Aufmerksamkeit (identische Anzahl an Sitzungen mit der identischen Länge) ohne explizit an Erwartungen zu arbeiten. Diese Intervention legte einen stärkeren Fokus auf eine gute therapeutische Interaktion zwischen Patient und Behandler und hatte vor allem die Anwendung allgemeiner Wirkfaktoren psychotherapeutischer Interventionen zum Ziel: So hörten die Therapeuten empathisch zu, validierten die Empfindungen und Gedanken der Patienten und halfen dabei Emotionen zu benennen und diese zu erleben. Patienten in dieser Gruppe hatten die Möglichkeit frei zu entscheiden, über welche Themen sie sprechen möchten. Diese Art der supportiven Therapie wurde bereits in früheren Studien angewendet [Cohen et al., 2011].

Statistische Auswertung

Da die Daten zur Zufriedenheit nicht normalverteilt waren, wurde ein Mann-Whitney-U-Test für jedes Item berechnet, bei dem die beiden psychologischen Interventionen miteinander verglichen wurden.

Ergebnisse

Die Erwartungsmanipulation wurde als erfolgreich eingeschätzt, da beispielsweise die verhaltensbezogenen Ergebniserwartungen (persönliche Kontrollerwartungen), also die Erwartung selbst Einfluss auf die eigene Herzkrankheit zu nehmen, nach der erwartungsoptimierenden Intervention im Vergleich zur Ausgangsmessung signifikant höher war, in der SUPPORT- und der SMC-Gruppe jedoch nicht [Rief et al., 2017]. Die Behandlungstreue zum Manual (Übereinstimmung zwischen Manual und der tatsächlich durchgeführter Intervention) war für beide Interventionen hoch [Laferton et al., 2016].

Insgesamt wurden alle Items, die zur Evaluation der Zufriedenheit bzw. zur Evaluation der psychologischen Intervention aus Patientensicht eingesetzt wurden, im hohen bis sehr hohen Bereich sowohl direkt nach der Intervention (jedoch vor der Operation) als auch sechs Monate nach der Operation (Abb.1). Direkt nach der Intervention hatten Patienten, die EXPECT erhielten, eher den Eindruck neue und wichtige Informationen zu ihrer Krankheit und der Operation zu erhalten ($U=391$, $p=.021$) und erwarteten einen positiveren Heilungsverlauf ($U=420$, $p=.049$) als die Patienten, die die supportive Intervention erhielten. Tendenziell stimmten die Patienten nach der Erwartungsintervention auch stärker der Aussage zu, dass sie sich gut auf die Operation vorbereitet fühlten als Patienten in der supportiven Gruppe ($U=439.5$, $p=.072$; Abb. 2). Hinsichtlich aller anderen Items zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden präoperativen Interventionsgruppen vor der Operation (alle $p \geq .462$) – sechs Monate nach der Intervention unterschieden sich die Gruppen ebenfalls bei keinem Item (alle $p \geq .125$).

Diskussion

Im Rahmen der PSY-HEART-Studie (Psychologische Intervention für Herzpatienten) wurde eine präoperative psychologische Kurzintervention mit dem primären Ziel entwickelt, Patientenerwartungen zu optimieren. Ein weiteres wichtiges Kriterium war die Sicherstellung der Durchführbarkeit auf einer herzchirurgischen Station. Die neu entwickelte erwartungsoptimierende Intervention führte sechs Monate nach der Operation zu besseren Ergebnissen verglichen mit Patienten, die nur medizinische Standardbehandlung erhielten [Rief et al., 2017]. In dem vorliegenden Artikel wurden die Inhalte der erwartungsoptimierenden Intervention genauer beschrieben sowie die Zufriedenheit der Patienten mit den präoperativen psychologischen Interventionen dargestellt. In der ersten persönlichen Sitzung wurde primär an einer erhöhten behandlungsbezogenen Ergebniserwartung hinsichtlich der Vorteile einer Operation und einem besseren Verständnis der eigenen Erkrankung gearbeitet, während die beiden anschließenden Telefonate einen Fokus auf eine verbesserte verhaltensbezogene Ergebniserwartung legten. Im letzten persönlichen Kontakt wurden Fehlannahmen korrigiert und Patienten auf den optimalen Umgang mit Nebenwirkungen (behandlungsbezogene Ergebniserwartung und Selbstwirksamkeit hinsichtlich der Copingmöglichkeiten) der Operation vorbereitet. Durchgehend wurde mit Hilfe der Imaginationsübung daran gearbeitet, ein positives Zukunftsbild und somit positive Ergebniserwartungen hinsichtlich der langfristigen Konsequenzen der Operation aufzubauen.

Die EXPECT-Intervention wurde auf Basis der jüngeren Erkenntnisse in der Placebo-Forschung entwickelt, dass präoperative Erwartungen signifikante Prädiktoren für postoperative Ergebnisse sind [Auer et al., 2016; Juergens et al., 2010; Schedlowski et al., 2015] und Erwartungen sowohl in der Behandlung körperlicher als auch psychischer Erkrankungen eine immer wichtigere Rolle spielen [Rief et al., 2015; Schedlowski et al., 2015; Rief und Glombiewski, 2016]. Mit Hilfe der erwartungsoptimierenden Intervention konnte beispielsweise die verhaltensbezogenen Ergebniserwartung (persönliche Kontrollerwartungen) der Patienten signifikant gesteigert werden [Rief et al., 2017; Laferton et al., 2016]. Höhere persönliche Kontrollerwartungen gehen mit einer gesteigerten Lebensqualität und geringeren Depressivität nach Bypass-Operation einher [Kidd et al., 2015] und sind mit weniger kardialen Events [Steptoe und Appels, 1989] assoziiert.

Obwohl die Zufriedenheit der Patienten für beide dargestellten präoperativen Interventionen als hoch eingeschätzt werden kann, zeigte sich die erwartungsoptimierende Intervention punktuell der supportiven Intervention überlegen. So fühlten sich die Patienten in der EXPECT-Bedingung noch etwas besser auf die Operation vorbereitet, indem sie angaben, eher neue und wichtige Informationen zu ihrer Krankheit und der Operation zu erhalten und erwarteten einen positiveren Heilungsverlauf als Patienten der supportiven Intervention. Patienten, die vor einer aortakoronaren Bypass-OP stehen, scheinen sich generell zusätzliche präoperative Gespräche zu wünschen. Es gibt Hinweise dafür, dass in Aufklärungsgesprächen vor herzchirurgischen Eingriffen wichtige Information hinsichtlich der zu erwartenden Konsequenzen für die Lebensqualität fehlen [Hauptman et al., 2013; Pedersen et al., 2016]. Die von uns entwickelte erwartungsoptimierende Intervention könnte neben einer Erwartungsoptimierung eine solche unzureichende Kommunikation zumindest teilweise ausgleichen.

Allerdings sollte erwähnt werden, dass einige wenige Patienten nicht mit der Intervention zufrieden waren. Auch wenn die Anzahl dieser Patienten sehr gering sein mag, scheint es jedoch ein Hinweis dafür zu sein, dass weiterer Forschungsbedarf dahingehend besteht, jedem Patienten die jeweils beste Behandlung/Intervention zukommen zu lassen. Möglicherweise haben die psychoedukativen Inhalte vereinzelt auch zusätzliche Ängste oder mehr Stress induziert. So war es beispielsweise einem Teilnehmer nicht bewusst, dass sein Brustkorb für die OP geöffnet werden würde, was ihm sichtliche Angst bereitete.

Auch wenn die erwartungsoptimierende Intervention in bestimmten Bereichen noch etwas bessere Ergebnisse gezeigt hat, wurde auch die supportive Intervention von den Patienten gut angenommen und führte ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsbedingten Beeinträchtigung während dies nicht der Fall in der medizinischen Standardbehandlung war. Eine gute Interaktion zwischen Patient und Behandler gilt ebenfalls als wichtiger Placebo-Mechanismus [Schedlowski et al., 2015]. Die Überlegenheit der EXPECT-Intervention gegenüber der medizinischen Standardbehandlung könnte auf die Kombination zweier gut abgesicherter Placebo-Mechanismen – Erwartungen und eine gute Patient-Behandler-Interaktion – zurückzuführen sein. In wie fern die erwartungsoptimierende Intervention tatsächlich

der supportiven Intervention überlegen ist, muss in zukünftigen Studien überprüft werden.

Die Optimierung ungünstiger Ausgangserwartungen erscheint auch bei der Therapie psychischer Störungen sinnvoll, da Erwartungen auch in der Psychotherapie eine zentrale Rolle spielen und nahezu alle Vorgänge im Rahmen einer Psychotherapie, wie z.B. die Erklärung eines Störungsmodells durch den Therapeuten, die Präsentation eines Behandlungsrationalis oder auch die Gestaltung der Beziehung zwischen Therapeut und Klient Patientenerwartungen beeinflussen [Wampold, 2015; Rief und Glombiewski, 2016]. Erwartungen sagen darüber hinaus Behandlungsergebnisse vorher und sind ein guter Prädiktor für die Adhärenz bzw. den Abbruch der Therapie durch den Patienten [Constantino et al., 2011]. Ungünstige Erwartungen können sogar zu negativen Effekten von Psychotherapie beitragen [Ladwig et al., 2014]. Da Erwartungen zentral für die Entstehung und Aufrechterhaltung von psychischen Störungen sind, sollte eine effektive Therapie zu einer langfristigen Modifikation störungsrelevanter Erwartungen führen [Rief und Glombiewski, 2016]. Obwohl einige psychologische Interventionen bereits direkt oder indirekt Patientenerwartungen optimieren, könnte der Erfolg psychotherapeutischer Intervention weiter gesteigert werden, wenn die Modifikation von Erwartungen noch stärker im Fokus stünde [Rief und Glombiewski, 2016]. Obwohl noch nicht vollkommen verstanden wird, warum Patientenerwartungen trotz widersprüchlicher Erfahrung (also einer Erwartungsverletzung) nicht anpassen, sollten Erwartungen als wichtiger Bestandteil psychotherapeutischer Arbeit zukünftig besser erfasst und optimiert werden.

Große Stärke beider präoperativer psychologischer Interventionen ist die Durchführbarkeit im klinischen Setting auf einer herzchirurgischen Station. Allerdings wird (geschultes) Personal für die Durchführung einer solchen Intervention benötigt, was auf den ersten Blick mit zusätzlichen Kosten verbunden ist. Berücksichtigt man jedoch, dass mit unserer Intervention die Liegezeiten insgesamt verkürzt werden konnten [Auer et al., 2017], können mit präoperativen psychologischen Interventionen neben einer Verbesserung der langfristigen Operationsergebnisse Kosten eingespart werden.

Die neu entwickelte präoperative psychologische Intervention wirkt auf Basis der ersten Ergebnisse sehr vielversprechend; dies sollte jedoch durch multi-zentrische Studien abgesichert werden. Sofern diese Studien die positiven Ereignisse aus der ersten Studie

[Rief et al., 2017] bestätigen, sollten präoperative psychologische Interventionen für alle Patienten angeboten werden, die vor einer aortokoronaren Bypass-Operation stehen.

Limitationen

Trotz der positiven Studienergebnisse und der durchweg hohen Patientenzufriedenheit, bleiben die Wirkmechanismen noch offen, d.h. welche Aspekte der Intervention tatsächlich für die positiven Effekte ausschlaggebend sind. Es sollte genauer untersucht werden, welche Erwartungen den größten Beitrag zu einem verbesserten Ergebnis nach einer Bypass-Operation leisten, um Interventionen noch weiter verkürzen bzw. noch effektiver gestalten zu können. Trotz einer wachsenden Zahl an Studien, die die Wichtigkeit von Erwartungen im Zusammenhang mit verschiedenen medizinischen Problemen untersuchen, ist es schwierig die einzelnen Ergebnisse zusammenzufassen, da die Konzeptualisierung von Erwartungen und deren Erfassung sehr heterogen ist [Laferton et al., 2017]. Einen Ansatz im Hinblick auf eine Integration bisheriger Forschungsergebnisse bietet das Integrative Erwartungsmodell von Laferton und Kollegen [2017], an dem sich dieser Artikel im Hinblick auf die Bezeichnung der Erwartungskonstrukte bereits orientiert. Darüber hinaus lehnten einige Patienten die Teilnahme an der Studie ab. 72 Patienten hatten entweder kein Interesse an einer präoperativen psychologischen Intervention oder hatten keine Möglichkeit für die Gespräche in die Klinik zu kommen. Hier könnte es einerseits sinnvoll sein, Interventionen zu entwickeln, die noch stärker ortsunabhängig per Telefon oder Internet durchgeführt werden können. Andererseits sollte noch genauer untersucht werden, weshalb Patienten solche präoperativen Interventionen ablehnen.

Im Rahmen unserer Studie haben wir das bereits gut untersuchte Konzept des Common-Sense-Modells der Selbst-Regulation als Basis genutzt und bereits gut etablierte Messinstrumente eingesetzt, allerdings aus Gründen der Durchführungsökonomie wahrscheinlich wichtige Konstrukte wie z.B. Optimismus als generalisierte Erwartungshaltung nicht erfasst. Zukünftige Studien sollten untersuchen, wie sich Interventionen, wie die von uns entwickelte, in Abhängigkeit von eher als stabil angenommenen Persönlichkeitseigenschaften anwenden lassen, um den Ansatz einer personalisierten Medizin weiter voranzutreiben.

Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass eine präoperative psychologische Intervention, die auf die Nutzung von Mechanismen des Placebo-Effekts in Form von Patientenerwartungen fokussiert, Ergebnisse herzchirurgischer Operationen verbessern kann [Rief et al., 2017] und dies mit einer hohen Patientenzufriedenheit einhergeht. Patienten, die vor einer aortakoronaren Bypass-Operation stehen, sollten die Möglichkeit haben, eine psychologische Intervention zur Erwartungsoptimierung in Anspruch zu nehmen, wenn sie dies möchten. Patientenerwartungen sowie das Potenzial zur Optimierung durch geeignete Interventionen sollte auch in anderen medizinischen Anwendungsbereichen noch genauer untersucht werden, um die Versorgung von Patienten weiter zu verbessern.

Hinweis

Die Unterlagen sowie das Behandlungsmanual können bei Herrn Stefan Salzmann (stefan.salzmann@uni-marburg.de) angefordert werden.

Dank

Ein Dank geht an Heike Hoffmann und Frau Prof. Dr. Pankuweit und Team sowie an alle Mitarbeiter der herzchirurgischen Station in der Klinik für Herzchirurgie Marburg.

Disclosure Statement

Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht, der die hier dargestellten Inhalte beeinflusst hat.

Die Studie wurde unterstützt durch Projektmittel der DFG (Ri 574/21-1) im Rahmen der Forschergruppe 1328.

Literatur

- Rief W, Glombiewski JA: Expectation-Focused Psychological Interventions (EFPI). *Verhaltenstherapie* 2016;47–54.
- Rief W, Glombiewski JA: The role of expectations in mental disorders and their treatment Expectations. *World Psychiatry* 2017;16:210–211.
- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W: The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 2013 Mar;12:191–204.
- Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U: Neuro-Bio-Behavioral Mechanisms of Placebo and Nocebo Responses: Implications for Clinical Trials and Clinical Practice 2015;1328:697–730.
- Kirsch I: The Placebo Effect in the Treatment of Depression. *Verhaltenstherapie* 2016;55–61.
- Shedden-Mora M, Nestoriuc Y, Rief W: Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:1879–88.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Mhuircheartaigh RN, Lee MC, Ploner M, et al.: The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy : Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl 2011;3:1–9.
- Constantino MJ, Arnkoff DB, Glass CR, Ametrano RM, Smith JZ: Expectations. *J Clin Psychol* 2011 Feb;67:184–92.
- Wampold BE: How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry* 2015;14:270–277.
- Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TW, Bhati KS: The placebo is powerful: Estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. *J Clin Psychol* 2005;61:835–854.
- Hawkes AL, Nowak M, Bidstrup B, Speare R: Outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Vasc Health Risk Manag* 2006 Jan;2:477–84.
- Jonas WB, Crawford C, Colloca L, Kaptchuk TJ, Moseley B, Miller FG, et al.: To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e009655.
- Auer CJ, Glombiewski JA, Doering BK, Winkler A, Laferton JAC, Broadbent E, et al.: Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *Int J Behav Med* 2016 Feb;23:49–62.
- Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, Petrie KJ, Rief W: Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *J Psychosom Res* 2010 Jun;68:553–60.

- Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, Schulz R, Bridges MW, Magovern GJ, et al.: Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med* 1999;159:829–835.
- Barefoot JC, Brummett BH, Williams RB, Siegler IC, Helms MJ, Boyle SH, et al.: Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *ArchInternMed* 2011 May 23;171:929–935.
- Murray CJL, Lopez AD: Measuring the Global Burden of Disease. *N Engl J Med* 2013;369:448–457.
- Halaris A: Inflammation, heart disease, and depression. *Curr Psychiatry Rep* 2013 Oct;15:400.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al.: Heart Disease and Stroke Statistics - 2014 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1–268.
- Furze G, Dumville JC, Miles JN V, Irvine K, Thompson DR, Lewin RJP: “Prehabilitation” prior to CABG surgery improves physical functioning and depression. *Int J Cardiol* 2009 Mar 6;132:51–8.
- Broadbent E, Ellis CJ, Thomas J, Gamble G, Petrie KJ: Further development of an illness perception intervention for myocardial infarction patients: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2009a Jul;67:17–23.
- Guo P: Preoperative education interventions to reduce anxiety and improve recovery among cardiac surgery patients: A review of randomised controlled trials. *J Clin Nurs* 2015;24:34–46.
- Laferton JAC, Shedden Mora M, Auer CJ, Moosdorf R, Rief W: Enhancing the efficacy of heart surgery by optimizing patients’ preoperative expectations: study protocol of a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2013 Jan;165:1–7.
- Rief W, Shedden-Mora M, Laferton JA, Auer C, Petrie KJ, Salzmann S, et al.: Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: Results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med* 2017;15:4.
- Salzmann S, Euteneuer F, Laferton JAC, Auer CJ, Shedden-Mora MC, Schedlowski M, et al.: Effects of preoperative psychological interventions on catecholamine and cortisol levels after surgery in coronary artery bypass graft patients: the randomized controlled PSY-HEART trial. *Psychosom Med* 2017; in press.
- Auer CJ, Laferton JAC, Shedden-Mora MC, Salzmann S, Moosdorf RG, Rief W: Optimizing preoperative expectations leads to a shorter length of hospital stay in CABG patients: further results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *J Psychosom Res* 2017.

- Tait RC, Chibnall JT, Krause S: The Pain Disability Index: psychometric properties. *Pain* 1990 Mar;40:171–82.
- Cameron LD, Leventhal HL: *The Self-regulation of Health and Illness Behaviour*. Psychology Press, 2003.
- Leventhal H, Meyer D, Nerenz D: The Common Sense Representation of Illness Danger. *Rachman, S Contrib to Med Psychol* 2 1980;7–30.
- Lindsay GM, Smith LN, Hanlon P, Wheatley DJ: Coronary artery disease patients' perception of their health and expectations of benefit following coronary artery bypass grafting. *J Adv Nurs* 2000;32:1412–21.
- Laferton JAC, Kube T, Salzmann S, Auer CJ, Shedden-Mora MC: Patients' Expectations Regarding Medical Treatment: A Critical Review of Concepts and Their Assessment. *Front Psychol* 2017;8:1–12.
- Furze G, Bull P, Lewin RJP, Thompson DR: Development of the York Angina Beliefs Questionnaire. *J Health Psychol* 2003 May;8:307–15.
- Figueiras MJ, Weinman J: Do similar patient and spouse perceptions of myocardial infarction predict recovery? *Psychol Health* 2003 Jan;18:201–216.
- Weinman J, Petrie K, Sharpe N, Walker S: Causal attributions in patients and spouses following first-time myocardial infarction and subsequent lifestyle changes. *Br J Heal* 2000;5:263–273.
- Broadbent E, Ellis CJ, Thomas J, Gamble G, Petrie KJ: Can an illness perception intervention reduce illness anxiety in spouses of myocardial infarction patients? A randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2009b Jul;67:11–5.
- Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D: The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R) 2002;17:1–16.
- Hirani SP, Patterson DLH, Newman SP: What do coronary artery disease patients think about their treatments? An assessment of patients' treatment representations. *J Health Psychol* 2008 Apr;13:311–22.
- The Society of Thoracic Surgeons: What to expect after heart surgery. 2009. DOI: 10.1053/j.pcsu.2007.12.009.
- Cohen L, Parker PA, Vence L, Savary C, Kentor D, Pettaway C, et al.: Presurgical stress management improves postoperative immune function in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Psychosom Med* 2011 Apr;73:218–25.
- Laferton JAC, Auer CJ, Shedden-Mora MC, Moosdorf R, Rief W: Optimizing preoperative expectations in cardiac surgery patients is moderated by level of disability: the successful development of a brief psychological intervention. *Psychol Health Med* 2016;21:227–

- Rief W, Glombiewski JA, Gollwitzer M, Schubö A, Schwarting R, Thorwart A: Expectancies as core features of mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2015;1.
- Kidd T, Poole L, Leigh E, Ronaldson A, Jahangiri M, Steptoe A: Health-related personal control predicts depression symptoms and quality of life but not health behaviour following coronary artery bypass graft surgery. *J Behav Med* 2015;39:120–127.
- Steptoe AE, Appels AE: *Stress, personal control and health*. Chichester, Wiley, 1989.
- Hauptman PJ, Chibnall JT, Guild C, Armbrecht ES: Patient perceptions, physician communication, and the implantable cardioverter-defibrillator. *JAMA Intern Med* 2013 Apr 8;173:571–7.
- Pedersen SS, Knudsen C, Dilling K, Sandgaard NCF, Johansen JB: Living with an implantable cardioverter defibrillator: patients' preferences and needs for information provision and care options. *Europace* 2016;euw109.
- Ladwig I, Rief W, Nestoriuc Y: Welche Risiken und Nebenwirkungen hat Psychotherapie? - Entwicklung des Inventars zur Erfassung Negativer Effekte von Psychotherapie (INEP). *Verhaltenstherapie* 2014;24:252–263.

Tabelle 1. Überblick über Inhalte und Erwartungen der Intervention zur Erwartungsoptimierung (EXPECT).

| |
|--|
| <p>Gespräch 1: „Die Bypass-Operation – Neu gewonnene Freiheit und Lebensretter“</p> <p><i>Inhalte:</i> Subjektives Krankheitsmodell des Patienten, Psychoedukation zu Krankheitsbild und medizinischer Prozedur, Korrektur von Fehllannahmen, Wiederaufnahme von Aktivitäten nach der Herzoperation, Imaginationsübung</p> <p><i>Erwartungen:</i> behandlungsbezogene Ergebniserwartungen (Vorteile der Operation), Zeitverlauf sowie Prozesserwartungen</p> |
| <p>Telefonat 1: „Die Bypass-Operation und mein Gesundheitsverhalten – Chance zum Neuanfang I“</p> <p><i>Inhalte:</i> Subjektive Ursachen für Herzkrankheit, persönliche Risikofaktoren und Lebensgewohnheiten, persönliche Kontrolle über Herzerkrankung, Imaginationsübung</p> <p><i>Erwartungen:</i> Verhaltensbezogene Ergebniserwartung, Selbstwirksamkeitserwartung</p> |
| <p>Telefonat 2: „Die Bypass-Operation und mein Gesundheitsverhalten – Chance zum Neuanfang II“</p> <p><i>Inhalte:</i> Gesundheitsvertrag, Einfluss des eigenen Verhaltens auf Gesundheit bzw. Herzkrankheit, Imaginationsübung</p> <p><i>Erwartungen:</i> Verhaltensbezogene Ergebniserwartung, Selbstwirksamkeitserwartung</p> |
| <p>Gespräch 2: „Nebenwirkungen der Bypass-Operation – ich bin gewappnet“</p> <p><i>Inhalte:</i> Psychoedukation zu und Umgang mit (wahrscheinlichen) Nebenwirkungen der Operation („Werkzeugkoffer“), Zusammenfassung der Intervention, Imaginationsübung, „Brief an mich selbst“</p> <p><i>Erwartungen:</i> behandlungsbezogene Ergebniserwartungen (Nebenwirkungen der Operation), Selbstwirksamkeitserwartungen hinsichtlich der Copingmöglichkeiten mit Nebenwirkungen, Prozesserwartungen</p> |
| <p>Booster-Telefonat</p> <p><i>Inhalte:</i> Umsetzung der Interventionsinhalte, Unterstützung bei Schwierigkeiten in der Umsetzung</p> <p><i>Erwartungen:</i> Verhaltensbezogene Ergebniserwartung, Selbstwirksamkeitserwartung, Imaginationsübung</p> |

Tabelle 2. Beispiele für den Ausblick auf die zeitlich abgestufte Wiederaufnahme persönlich relevanter Aktivitäten nach der Bypass-Operation orientiert an den Empfehlungen der Society of Thoracic Surgeons (2009).

| Erste 6 Wochen | Ab 6 Wochen | Nach 3 Monaten |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • leichte Haushaltsarbeit (Staubwischen, Tischdecken, Geschirrspülen, Wäsche zusammenlegen) • Leichte Gartenarbeit (Pflanzen eintopfen, Blumen zuschneiden) • Treppensteigen • kleine handwerkliche Tätigkeiten • Spaziergehen, Laufband, feststehendes Fahrrad • Beifahrer im Auto | <ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten der ersten 6 Wochen fortführen (eventuell in vermehrtem Ausmaß) • Schwerere Gartenarbeit (Rasenmähen, Unkraut jäten) • Schwerere Hausarbeit (Staubsaugen, Fegen) • schwerere handwerkliche Tätigkeiten • Leichter Sport (ohne Gewichte) • Den Hund an der Leine ausführen | <ul style="list-style-type: none"> • Aktivitäten der ersten 1-3 Monate fortführen (eventuell in vermehrtem Ausmaß) • Schwere Gartenarbeit (Schneeschaufeln, Umgraben, Holz hacken) • Schwere Hausarbeit (Boden schrubben) • Schwere handwerkliche Tätigkeiten: Räume tapezieren, Wände spachteln • Intensiver Sport: Tennis, Schwimmen, Joggen, Fahrradfahren |

Abbildung 1.

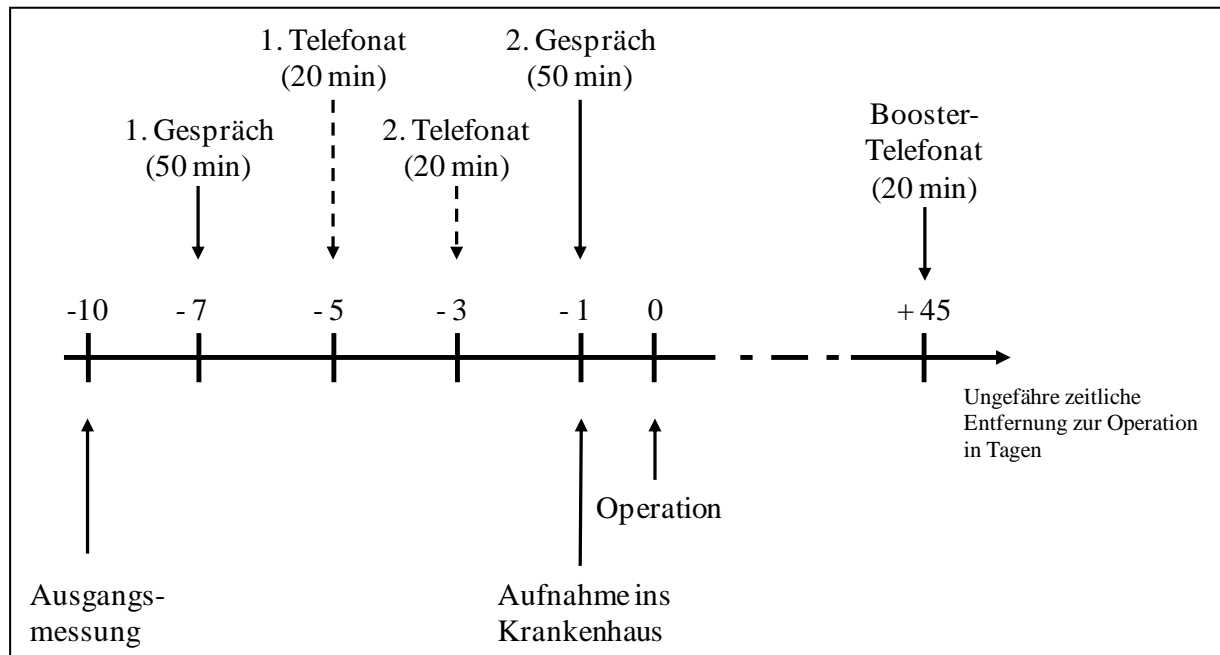


Abbildung 1. Zeitlicher Überblick über die Bestandteile der Intervention [Laferton et al., 2013].

Abbildung 2.

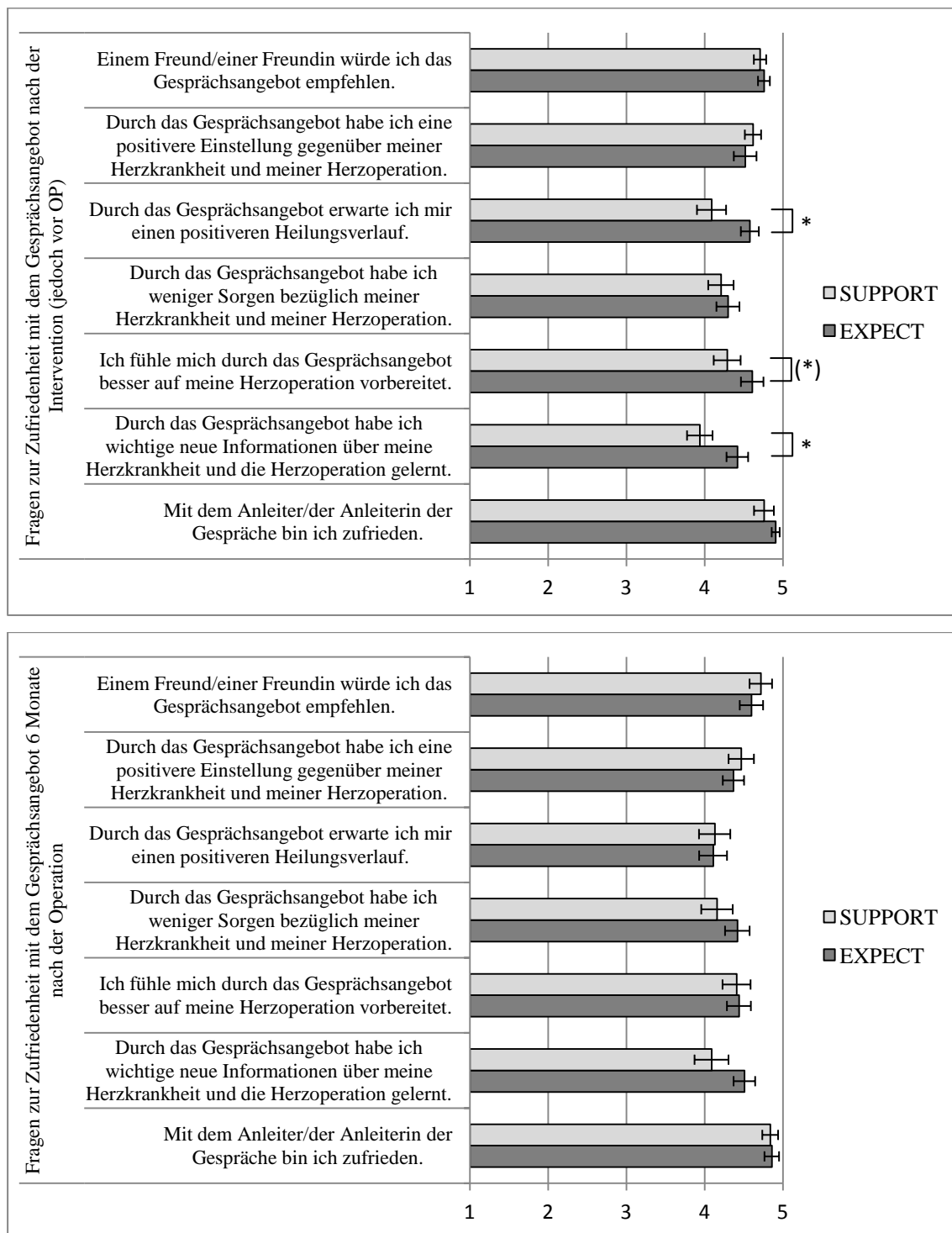


Abbildung 2. Einschätzung der Zufriedenheit mit dem Gesprächsangebot/Intervention nach der psychologischen Intervention, jedoche vor Operation (oben) und sechs Monate nach der Operation (unten) dargestellt als Mittelwerte (Standardfehler des Mittelwerts) im Vergleich zwischen beiden Gruppen (Skala 1-5; 1=stimme absolut nicht zu, 2=stimme weniger zu, 3=weder noch, 4=stimme etwas zu, 5=stimme absolut zu); * = $p < .05$; (*) = $p < .1$.

Abbildung 3.

Herr M.¹ war 67 Jahre alt und klagte vor seiner Bypass-Operation über Kraftlosigkeit, Kurzatmigkeit beim Spaziergehen und Rasenmähen. Herr M. wirkte aufgrund der anstehenden Operation verunsichert, hatte Angst und wusste nicht was auf ihn zukomme. Er habe sich „noch nicht so viele Gedanken über die Operation gemacht“. Herr M. entschied sich für eine Studienteilnahme und erhielt die präoperative psychologische Erwartungsoptimierungsintervention zusätzlich zur medizinischen Standardbehandlung. Seine Frau nahm auch den persönlichen Gesprächen teil.

Im Rahmen der ersten Sitzung wurde vor allem psychoedukativ gearbeitet, um Herrn M.s Krankheitsverständnis zu verbessern. So dachte er zu Beginn der Intervention noch, dass sein Herz „kaputt“ sei. Daraufhin wurde mit Herrn M. erarbeitet, dass nicht das Herz an sich, sondern die Gefäße, die das Herz mit Sauerstoff versorgen, geschädigt seien (Herr M. hatte bisher noch keinen Herzinfarkt) und dass nach der Operation einer vollständigen Genesung nichts im Wege stünde (Verbesserung der behandlungsbezogenen Ergebniserwartung). Angst wurde validiert und als vollkommen normales Phänomen vor einer solchen Operation eingeordnet. Es wurde mit Herrn M. überlegt, welche lieb gewonnenen Aktivitäten er aufgrund der Herzkrankheit aktuell nicht mehr ausführen könne. Unter Berücksichtigung der zu erwartenden Belastbarkeit nach der Operation wurden gemeinsam konkrete persönlich relevante Aktivitäten geplant und festgelegt, zu welchem Zeitpunkt nach der Operation Herr M. diese wieder aufnehmen könnte. Dies mündete zum Abschluss der ersten Sitzung in einer Imaginationsübung, bei der er ein positives Bild für die Zeit sechs Monate nach der Operation entwickelte. Herr M. war früher Maler und stellte sich vor, wie er wieder seinem Handwerk nachgehen würde, indem er eine Wand neu tapezierte: Er malte sich aus, wie sich die Tapete anfühlen würde („samtig“), wie es riechen würde („nach Kleister“) und was für ein „Glücksgefühl“ es sein würde, wenn die „Tapete richtig hängt“. Dieses Bild wurde gemeinsam mit Herrn M. weiter ausgearbeitet. Manchmal stellte sich Herr M. auch vor, wie er eine Wand mit Hilfe der „Spachteltechnik“ verarbeiten würde, um danach mit der Hand über die „kühle und glatte Oberfläche“ zu streichen. Bei dem Gedanken daran lachte er und sagte „da geht einem das Herz auf“. Manchmal stellte er sich auch vor, wie er nach der Operation eine „große Familienfeier mit seinen Enkeln“ feiern würde. Herr M. hatte dadurch „ein Argument mehr, wofür es sich lohnt, die Operation auf sich zu nehmen“.

In den Telefonaten wurde zur Optimierung der verhaltensbezogenen Ergebniserwartung und zur Verbesserung der Selbstwirksamkeit gemeinsam erarbeitet, wie Herr M. künftig dazu

beitragen könne seine Gesundheit positiv zu beeinflussen. Zunächst fühlte sich Herr M. diesbezüglich hilflos, da er als Risikofaktoren „Stress und Genetik“ identifizierte. Als beeinflussbare Faktoren stellten sich im Laufe der Telefonate vor allem mangelnde Bewegung und eine ungesunde Ernährung heraus. Gemeinsam wurden konkrete Schritte festgelegt (2-3 Mal Sport machen pro Woche, mind. 1 Mal pro Woche Fisch essen). Es wurde beispielsweise auch die Fehlannahme korrigiert, dass mehr Sport mit einer größeren Gefahr für einen Herzinfarkt assoziiert ist. Es war für ihn „ein gutes Gefühl zu wissen, dass man selbst etwas tun kann“ und „nicht mehr so hilflos“ sei.

In der zweiten persönlichen Sitzung stand die Optimierung der behandlungsbezogenen Ergebniserwartungen hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen (z.B. Schmerzen und Müdigkeit) der Operation im Fokus. Gemeinsam mit Herrn M. wurden Copingstrategien gesammelt und in seinem „persönlicher Werkzeugkoffer“ (z.B. bei Schmerzen nach Schmerzmitteln fragen) schriftlich festgehalten. Gleichzeitig sollte die Aufregung reduziert werden, da es der letzte Tag vor der Operation war und die Inhalte rekapituliert werden.

Herr M. machte auch von der Möglichkeit Gebrauch einen „Brief an mich selbst“ zu schreiben, den er vor der Operation mit all den relevanten Informationen verfasste, an die er sich nach der Operation erinnern wollte. Dieser wurde ihm nach der Reha-Maßnahme zugesendet.

Herr M. erzielte hinsichtlich seiner durch die Herzkrankheit bedingten Beeinträchtigung im Pain Disability Index (PDI) [Tait et al., 1990] vor der Operation einen Summenwert von 19, sechs Monate nach der Operation einen Summenwert von 0. Er fühlte sich somit sechs Monate nach der Operation überhaupt nicht mehr durch seine Herzerkrankung beeinträchtigt. Seine mentale Lebensqualität steigerte sich von 53,1 (vor OP) auf 58,7 (sechs Monate nach OP), wobei seine körperliche Lebensqualität sogar von 33,4 auf 51,7 anstieg (beide SF-12).

Abbildung 3: Falldarstellung Herr M.

¹ Patientendaten wurden anonymisiert und die Falldarstellung leicht verändert, um die Identität des Patienten zu wahren.

A.2 Studie 2

Salzmann, S., Euteneuer, F., Laferton, J. A. C., Auer, C., Shedden-Mora, M. C., Schedlowski, M., Moosdorf, R., & Rief, W. (2017). Effects of Preoperative Psychological Interventions on Catecholamine and Cortisol Levels After Surgery in Coronary Artery Bypass Graft Patients: The Randomized Controlled PSY-HEART Trial. *Psychosomatic Medicine*, 79(7), 806-814.

doi: 10.1097/PSY.0000000000000483

Effects of Preoperative Psychological Interventions on Catecholamine and Cortisol Levels After Surgery in Coronary Artery Bypass Graft Patients: The Randomized Controlled PSY-HEART Trial

Stefan Salzmann, Dipl.-Psych., Frank Euteneuer, PhD, Johannes A.C. Laferton, PhD, Charlotte J. Auer, PhD, Meike C. Shedden-Mora, PhD, Manfred Schedlowski, PhD, Rainer Moosdorf, MD, and Winfried Rief, PhD

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to examine whether preoperative psychological interventions targeting patients' expectations are capable of influencing the biological stress response after coronary artery bypass graft (CABG) surgery and could thus improve recovery after heart surgery.

Methods: Randomized controlled trial with assessments 10 days before surgery, after psychological intervention (day of hospital admission, but before surgery), postoperative (6–8 days later), and at follow-up (6 months after surgery). Eligible patients ($N = 124$) scheduled for elective on-pump CABG or CABG with valve replacement surgery were approached before hospital admission. Standard medical care (SMC) was compared with two additional preoperative psychological interventions: (a) an expectation manipulation intervention to optimize patients' expectations about course and outcomes or (b) supportive therapy, containing the same amount of therapeutic attention, but without specifically focusing on expectations. Postoperative plasma adrenaline, noradrenaline, and cortisol levels were a secondary outcome of our study (primary outcome patients' disability 6 months after surgery and other secondary patient-reported or clinical outcomes were reported elsewhere).

Results: Expectation manipulation intervention (3.68 ln pg/mL , 95% confidence interval = $3.38\text{--}3.98$, $p = .015$) and supportive therapy (3.70 ln pg/mL , 95% confidence interval = $3.38\text{--}4.01$, $p = .026$) led to significantly lower postoperative adrenaline levels compared with SMC (4.26 ln pg/mL , 95% confidence interval = $3.99\text{--}4.53$) only. There were no treatment effects of the preoperative intervention for noradrenaline ($p = .90$) or cortisol ($p = .30$). Higher postoperative adrenaline levels predicted disability 6 months after surgery ($r = .258$, $p = .018$).

Conclusions: In addition to SMC, preoperative psychological interventions seem to buffer psychobiological stress responses and could thus facilitate recovery from CABG surgery. Patients' postoperative stress responses could be an important factor for explaining trajectories of long-term outcomes.

Clinical Trial Registration: www.clinicaltrials.gov (NCT01407055).

Key words: RCT, expectation, catecholamines, coronary artery bypass graft surgery, psychological interventions.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of disability and mortality worldwide (1,2). However, clinical outcomes such as mortality, disability, or quality of life do not depend solely on surgical procedures such as coronary artery bypass graft (CABG) surgery or other medical interventions (3).

Systematic reviews reveal that patients' positive treatment outcome expectations and related beliefs are associated with better outcomes in medical settings (4–6). For instance, optimism is associated with lower rates of rehospitalization after CABG (7) and with better physical health and well-being in general (8,9),

although not all studies found significant associations between optimism and physical health (10). Due to the fact that several studies have reported associations between patients' preoperative expectations and health outcomes such as disability, depression, and physical functioning in CABG patients (11) and long-term

CABG = coronary artery bypass graft, **CVD** = cardiovascular disease, **EuroSCORE** = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, **EXPECT** = expectation manipulation intervention, **IL-6** = interleukin 6, **LVEF** = left ventricular ejection fraction, **NYHA** = New York Heart Association class, **SMC** = standard medical care, **SUPPORT** = supportive therapy

SDC Supplemental Content

From the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy (Salzmann, Euteneuer, Laferton, Auer, Rief), Philipps University of Marburg; Department of Clinical Psychology and Psychotherapy (Laferton), Psychologische Hochschule Berlin; Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy (Shedden-Mora), University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Institute of Medical Psychology and Behavioral Immunobiology (Schedlowski), University Clinic Essen, Essen; and Clinic for Cardiac and Thoracic Vessel Surgery (Moosdorf), Heart Center, Philipps University of Marburg, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Stefan Salzmann, Dipl.-Psych., Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps University of Marburg, Gutenbergstraße 18, 35032 Marburg, Germany. E-mail: stefan.salzmann@staff.uni-marburg.de

Received for publication May 2, 2016; revision received April 20, 2017.

DOI: 10.1097/PSY.0000000000000483

Copyright © 2017 by the American Psychosomatic Society

survival in those with coronary heart disease (12), patients' expectations regarding a medical therapy's outcome seem to be a promising target to further optimize CABG surgery outcomes. In addition to standard medical care (SMC), brief psychological interventions targeting expectations were able to alter patients' expectations (13,14) and to improve health outcomes after myocardial infarction (14). In a recently completed study, we were able to show that a preoperative psychological intervention led to optimized expectations and significantly lower disability 6 months after surgery (primary outcome of the PSY-HEART trial) and better quality of life compared with baseline (15). However, it is unclear how optimized expectations relate to lower disability or other positive outcomes and what role the human stress response could play. This article tries to shed light on this relationship, analyzing secondary outcomes of the PSY-HEART trial.

Psychological stress is associated with CVD morbidity and mortality (16–19). A potential pathway linking positive expectations and better health outcomes is the association between more positive or adequate expectations with less perceived stress. Stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and the sympathetic nervous system with the release of cortisol and the catecholamines adrenaline and noradrenaline might affect clinical outcome in CABG (20). The evidence is accumulating that the increase in adrenaline released in reacting to stress leads to negative outcomes such as impaired wound healing (21–23) or even sudden cardiac death from the cardiotoxic effects from the oxidative by-products of high amounts of circulating catecholamines (24). An impressive example of how stress can negatively affect the heart is the increased incidence of stress cardiomyopathy and sudden cardiac death as a consequence of extreme psychological stress and elevated catecholamine levels (25–27). Other studies have shown links between cortisol levels and clinical outcomes after CABG surgery (28).

CABG surgery can be considered a substantial physical and psychological stressor inducing an enhanced release of adrenaline, noradrenaline, and cortisol (29–31). It has been shown that this elevated stress response (or at least parts of it) can persist for several days after surgery (29,31). Although the normal stress response is beneficial for the body in some situations, a prolonged or elevated stress response during or after surgery is associated with an increased risk for adverse effects (29,31,32). For example, elevated catecholamine concentrations due to surgical stress affect the immune system by suppressing natural killer cell activity and thus promote cancer metastasis in the postoperative period in animal models, whereas human studies displayed associations between perioperative suppressed natural killer cell activity and increased long-term recurrence rates of cancer (33,34). Because catecholamines are thought to be key mediators of postoperative immunosuppression leading to sepsis or organ failure, β -blockers are used to limit the deleterious effects of excessive catecholamine concentrations and optimize postoperative outcomes (35). Optimizing expectations preoperatively might also help reduce the postoperative neuroendocrine stress, because psychological and physical stressors are able to alter the neuroendocrine response (36). Thus, a lowered neuroendocrine stress response due to optimized expectations could accelerate postoperative recovery and reduce adverse effects and morbidity (32,37).

In this study, we analyzed whether and to what extent preoperative psychological interventions would “buffer” or alleviate the

neuroendocrine stress responses after CABG surgery. A closer look at the postoperative stress response might help explain the findings on patients' disability 6 months after surgery in the PSY-HEART trial (15).

METHODS

Study Design

This study is part of a larger randomized controlled clinical trial evaluating the effects of additional preoperative psychological interventions in CABG patients on health outcomes. Assessments took place at baseline (T0: approximately 10 days before surgery and before psychological intervention), after intervention (T1: at hospital admission, after psychological intervention, and 1 day before surgery), after surgery (T2: approximately 6 days after surgery), and at follow-up (T3: 6 months after surgery) in the Clinic for Cardiac and Thoracic Vessel Surgery, Philipps University of Marburg, Germany. For greater detail on the study design, we refer to the study protocol (38). The study was approved by the medical ethics committee of the Philipps University of Marburg. This study is registered at www.clinicaltrials.gov (NCT01407055). Data collection lasted from April 2011 to May 2015.

Outcome Criteria

Primary outcome of the study was patients' disability (Pain Disability Index) at baseline and 6 months after surgery. Results of the primary outcome and all other clinical outcomes (e.g., quality of life, physical activity, patients' expectations) are reported here (15). For further details, please also see the study protocol (38).

This article focuses on the effects of preoperative psychological interventions on the biological activity of patients' stress systems as one important secondary outcome of this study.

Selection and Description of Participants

Participants were eligible patients on the waiting list scheduled for elective on-pump CABG or CABG with valve replacement surgery of the Clinic for Cardiac and Thoracic Vessel Surgery, Philipps University of Marburg, Germany; they were approached before hospital admission. Additional inclusion criteria were age between 18 and 80 years, fluency in the German language, and the ability to provide informed consent. A serious comorbid psychiatric condition, a life-threatening comorbid (noncardiac) medical condition, previous cardiac surgery, or participation in another research program were exclusion criteria.

The flow of participants is summarized in Figure 1. Data of 124 participants were analyzed in this study.

Procedure and Assessment

Participants received detailed oral and written information about the study and gave informed consent before undergoing baseline assessment. Clinical psychologists with advanced cognitive behavioral therapy skills tested patients for psychiatric comorbidity using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (39). We assessed patients' age, sex, and education through self-report. Blood samples were drawn at all time points. Staff not involved in the recruitment process prepared allocation sequence using WINPEPI (40) before first patient-in, concealed envelopes, and a stratified permuted block procedure with a block size of 9. Stratification criteria (2×2) were age (≤ 65 versus >65 years) and New York Heart Association class (NYHA; I + II versus III + IV). A study nurse being blind about treatment condition enrolled patients. After the baseline assessment, study assistants opened envelopes with group allocation information and patients were allocated to one of the three treatment groups. Surgeons, hospital staff involved in patient care, and all staff assessing treatment fidelity were also blind about psychological treatment condition to avoid bias. Only the provider of the psychological intervention and the study nurse learned about treatment allocation after randomization.

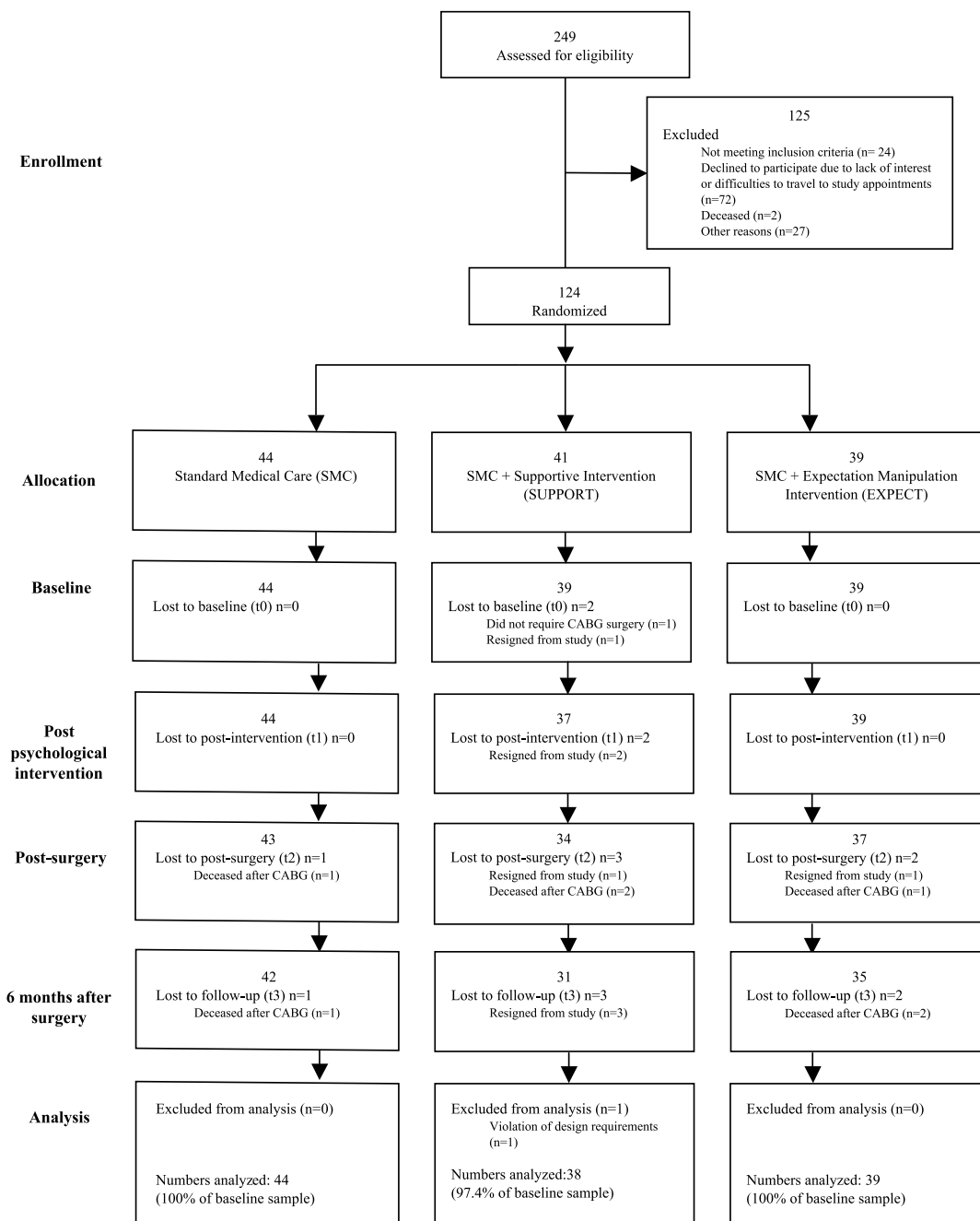


FIGURE 1. Flow of participants through the study (CONSORT flow chart).

Objective medical information on patients' health status was collected from the patients' files. To control for medical status and assess their preoperative illness severity, we considered the patients' scores on the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) (41). The EuroSCORE is a scoring system to predict early mortality in cardiac surgical patients and employs 17 objective risk factors (e.g., age, sex, diabetes, left ventricular ejection fraction [LVEF], NYHA functional classification). It is a general index of patients' preoperative illness severity, whereas LVEF can be seen as a more specific indicator of patients' cardiac illness severity. For this article, we used the newer EuroSCORE II, because the latest studies have shown that it has greater predictive power and is more precise than the older version in heart surgery (42).

We assessed each patient's individual expectations by using several paper-pencil instruments. For more details on psychological assessments, please refer to the study protocol (38) or the article on the primary outcome (15).

The a priori calculated sample size was 180 (time by group interaction effect; $f = 0.2$, $\alpha = .05$, $1 - \beta = .8$). There were no changes of study design from protocol, but with the end of the funding period, patient acquisition ended and sample size had to be adapted because of slower than anticipated recruitment into the trial. Therefore, we recalculated the potential of detecting effects after reducing the expected sample size from 180 to 124. This still allowed the detection of meaningful differences between interventions and at least moderate effects ($f > .15$ /Cohen $d > .30$ /number needed to

treat < 6, $\alpha = .05$) with a power of 85 %. Considering the Helsinki recommendation that trials investigating innovative interventions should not be oversized, this was considered adequate.

Blood Samples

Nonfasting blood samples were drawn to analyze adrenaline, noradrenaline, and cortisol plasma concentrations. To control for diurnal variations, samples were obtained at 2:00 PM at baseline, after (psychological) intervention (but before surgery), after surgery, and 6 months after surgery. Patients were sitting or lying in their bed to reduce the effects of movements or physical activity on catecholamine and cortisol levels. Patients were asked to rest 30 minutes before drawing blood samples. Samples were collected in polyethylene tubes containing EDTA as anticoagulant (S-Monovette; Sarstedt, Nümbrecht, Germany) after venipuncture. After sample collection, blood was immediately transported on ice (maximum: 15 minutes) to the laboratory where samples were centrifuged at 2000g for 10 minutes in a refrigerated centrifuge (4°C) and aliquot plasma was distributed into Eppendorf cups and then stored at -80°C until analysis. We assessed total (not free) serum cortisol concentrations. The procedure was identical for all treatment groups. Catecholamines were analyzed with high-performance liquid chromatography (Chromsystems). Intra-assay coefficients of variation were less than 1.7% to 11.4% and interassay coefficients of variance were less than 3.7% to 12.7%. Cortisol plasma concentrations were assayed using Cortisol Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit (RE52611; IBL International). Intra- and interassay coefficients of variation were less than 3%.

Psychological Interventions

Participants were randomized to either SMC alone or to one of the two additional psychological interventions. The additional psychological intervention was either the expectation manipulation intervention (EXPECT) or supportive therapy (SUPPORT), that is, the same amount of therapeutic attention and emotional support, but without specifically working on expectations. The psychological intervention consisted of two individual sessions (à 50 minutes) plus two phone calls (à 20 minutes) between baseline assessment and before surgery. Clinical psychologists with advanced cognitive behavioral therapy skills were trained in conducting the interventions, following a manual for each treatment. The aim of the EXPECT intervention was to optimize patients' expectations (38). Treatment fidelity for both treatments was high, whereas manipulation check was considered successful (13). Patients' expectations to personally control the disease were significantly higher in the EXPECT group after the psychological intervention (compared with baseline), but not in the SUPPORT group or SMC only group. These results confirm the intended effects of the psychological intervention (15). Therapists helped patients develop positive yet realistic expectations about the benefits of the surgery. Patients in this group were encouraged to imagine their course of recovery focusing on personally relevant activities and goals including the accompanying emotions. EXPECT also aimed to help establish a basic understanding of coronary heart diseases and to correct maladaptive beliefs. Patients' control on their heart disease, their future health behavior, and possible causes were discussed during the phone calls (e.g., maladaptive beliefs such as "I have no control over my cardiac illness" were changed to "I have the power to influence my illness"). Patients were additionally trained to differentiate unlikely complications from normal symptoms of recovery and to develop personal ways to influence unpleasant symptoms.

To test the EXPECT group's specificity, patients in the SUPPORT group received the same amount of therapeutic attention without working on expectations (attention control group). This intervention placed stronger focus on a good therapeutic interaction and applied routine elements of psychotherapy such as empathic listening, elicitation of affect, and validation of patients' feelings. Patients were free to decide what topic they wanted to talk about. This kind of supportive therapy has been used in earlier studies (43).

Satisfaction with the psychological interventions was rated very high, whereas patients did not report any negative effects (13).

Data Preparation and Statistics

Data were analyzed using SPSS Statistics software Version 21.0 (IBM SPSS Inc).

A total of three patients of the 124-patient sample were excluded from final statistical analysis (for details, please see Fig. 1). Two participants were lost to baseline assessment in the SUPPORT group because one did not require CABG surgery and one resigned from study before baseline assessment. One more patient was excluded from analysis because of violation of design requirements (>4 weeks between intervention and surgery).

Data were screened for normal distribution using Kolmogorov-Smirnov tests, and box plots were used to control for outliers. Adrenaline values were log transformed to reach a normal distribution, whereas noradrenaline and cortisol were normally distributed. Values greater/lower than 1.5-interquartile ranges from the upper/lower quartile were considered as missing values. This was the case for less than 5.1%. Missing values in neuroendocrine measures were lower than 22.7 % for all four time points.

Linear mixed models were run to observe the impact of our interventions on neuroendocrine parameters over time. Linear mixed models account for correlations in repeated measures within participants, can deal with partially missing values, and do not require the assumption of sphericity. This procedure provides better estimates for missing data compared with alternative approaches to intention to treat analyses such as imputation and addresses individual differences more adequately (44). We used maximum likelihood estimation and theoretically assumed an autoregressive covariance structure, which is often used in longitudinal studies to consider repeated measurements of the same participants. The autoregressive covariance structure provided the best fit to the data compared with other covariance structures (Bayesian information criterion was used as the goodness-of-fit index). For each variable (adrenaline, noradrenaline, cortisol), a separate model was calculated. Fixed effects were estimated for group (SMC, SUPPORT, EXPECT), time (baseline/before intervention, after intervention, after surgery, 6 months after surgery) and group by time interaction terms. A random intercept was included in each model to account for subject-specific effects. Significant effects were examined with post hoc tests, whereas Sidak correction was applied to account for multiple testing within each outcome model.

We anticipated significant statistical interaction between treatment group and assessment time points. We expected each group undergoing additional psychological interventions to display significantly lower levels in all three biological parameters after surgery (T2) or at follow-up (T3), whereas the EXPECT group would present even lower levels than the SUPPORT group. We also were interested in the question whether the active control group (SUPPORT) would be different from the passive one (SMC). In conclusion, we wanted to compare all three groups with each other.

RESULTS

The effects of the preoperative psychological interventions on patients' disability 6 months after surgery (primary outcome of the PSY-HEART trial) have been recently published (15). Results indicated significantly larger improvements in disability in the EXPECT group compared with SMC, whereas SUPPORT did not significantly differ from SMC. EXPECT compared with SUPPORT on disability levels revealed a trend in favor of EXPECT.

Demographic Characteristics

There were no statistically significant differences at baseline among the three treatment groups with respect to demographic or medical characteristics (Table 1). Patients did not differ in their medication at hospital admission (e.g., antihypertensive drugs: $\chi^2(2) = .156, p = .93$; Supplementary Table 1, [Psychosomatic Medicine, V 79 • 806-814](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

TABLE 1. Baseline Characteristics of Patients Receiving SMC ($n = 44$), SUPPORT ($n = 38$), or EXPECT ($n = 39$)

| | SMC | SUPPORT | EXPECT | Test Statistic |
|-----------------------------------|-------------|-------------|--------------|------------------------------|
| Age, M (SD), y | 66.95 (8.8) | 64.87 (8.2) | 66.28 (7.9) | $F(2,118) = .661, p = .52$ |
| Sex, male, n (%) | 38 (86.4) | 31 (81.6) | 33 (84.6) | $\chi^2(2) = .357, p = .84$ |
| Education, high school, n (%) | 8 (18.6) | 10 (26.3) | 10 (25.6) | $\chi^2(2) = .843, p = .66$ |
| Marital status, married, n (%) | 35 (81.4) | 35 (92.1) | 31 (79.5) | $\chi^2(2) = 2.686, p = .26$ |
| BMI, M (SD) ^a | 29.77 (3.4) | 28.55 (3.4) | 28.63 (3.38) | $F(2,111) = 1.298, p = .28$ |
| EuroSCORE II, M (SD) ^a | 1.51 (0.8) | 1.46 (0.7) | 1.31 (0.9) | $F(2,105) = 1.458, p = .24$ |
| NYHA, n (%) | | | | $\chi^2(6) = 6.034, p = .42$ |
| I | 1 (2.3) | 1 (2.6) | 0 (0) | |
| II | 11 (25.0) | 15 (39.5) | 16 (42.1) | |
| III | 31 (75.6) | 20 (52.6) | 19 (50.0) | |
| IV | 1 (2.3) | 2 (5.3) | 3 (7.9) | |
| LVEF, n (%) | | | | $\chi^2(4) = 7.767, p = .10$ |
| ≥50 | 25 (56.8) | 19 (50.0) | 30 (76.9) | |
| 49–30 | 13 (29.5) | 14 (36.8) | 6 (15.4) | |
| <30 | 2 (4.5) | 2 (5.3) | 0 (0) | |
| Combined surgery, n (%) | 6 (13.6) | 6 (15.8) | 3 (7.7) | $\chi^2(2) = 1.264, p = .53$ |
| Current mental disorder, n (%) | 5 (11.4) | 5 (13.2) | 8 (20.5) | $\chi^2(2) = 3.887, p = .42$ |

M (SD) = mean (standard deviation); BMI = body mass index; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; NYHA = New York Heart Association functional classification; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aUntransformed data is displayed to facilitate interpretation; statistical analyses are based on log-transformed data.

^bDue to rounding, sum scores can slightly differ from 100%.

links.lww.com/PSYMED/A397). Therefore, randomization was considered successful.

Intervention Effects on Endocrine Parameters

Adrenaline

Patients in both groups undergoing an additional psychological intervention, EXPECT ($p = .015$) and SUPPORT ($p = .026$), had significantly lower adrenaline levels 6 to 8 days after surgery (T2) than SMC only (Fig. 2A). This effect became apparent in a group by assessment time interaction (Table 2, $F(6,229.191) = 2.290, p = .036$) and significant follow-up tests only for the time after surgery (T2, $F(2,340.409) = 5.214, p = .006$). Adrenaline levels after surgery (T2) did not differ significantly between the two additional psychological treatments ($p = .99$); therefore, this effect was caused by the difference between the psychological intervention groups and SMC. Follow-up tests for baseline (T0, $F(2,341.377) = .355, p = .70$), after intervention, but before surgery (T1, $F(2,340.457) = .398, p = .67$), and 6 months after surgery (T3, $F(2,341.508) = 1.198, p = .30$) were not significant indicating no treatment effects for these assessment time points.

Adrenaline levels did not significantly differ between groups (main effect for group: $F(2,104.004) = .414, p = .66$) and between assessment time points (main effect for time: $F(3,227.017) = 2.530, p = .058$).

Noradrenaline

Additional psychological treatments did not affect patients' noradrenaline concentrations after surgery (time by group interaction: $F(6,211.827) = .364, p = .90$; Fig. 2B; Table 2). Noradrenaline levels did not differ significantly between treatment groups (main effect for group: $F(2,105.002) = 1.594, p = .21$). However,

noradrenaline levels changed over time (main effect for time: $F(3,211.419) = 38.029, p < .001$), with higher noradrenaline concentrations after surgery (T2) in all groups compared with baseline (T0, $p < .001$), after psychological intervention (T1, $p < .001$), and 6 months after surgery (T3, $p < .001$), whereas all other comparisons between assessment time points were nonsignificant (for all, $p > .83$).

Cortisol

We did not observe intervention effects for one of our additional psychological interventions regarding cortisol concentrations (time by group interaction: $F(6,217.536) = 1.219, p = .30$; Fig. 2C; Table 2). Cortisol levels did not differ significantly between treatment groups (main effect for group: $F(2,108.303) = .420, p = .66$). Cortisol levels were higher after surgery (T2) compared with baseline (T0, $p < .001$), after psychological intervention (T1, $p < .001$), and 6 months after surgery (T3, $p < .001$) due to a significant main effect for time (main effect for time: $F(3,217.563) = 67.784, p < .001$), whereas all other comparisons between assessment time points were nonsignificant (for all, $p > .59$).

Secondary Analyses

We repeated our analyses adjusted for stratification variables only (age and NYHA class) and adjusted for stratification variables, sex, disease severity (LVEF), and social support as covariates. However, all essential results were the same (e.g., group by time interaction for adrenaline: age and NYHA class as covariates: $F(6,227.990) = 2.298, p = .036$; and age, NYHA class, sex, disease severity, and social support as covariates: $F(6,193.342) = 3.205, p = .005$).

We additionally calculated correlations between biomarker levels after surgery (T2) and at follow-up (T3) and disability at follow-up (T3) as the primary outcome of the study. Mean

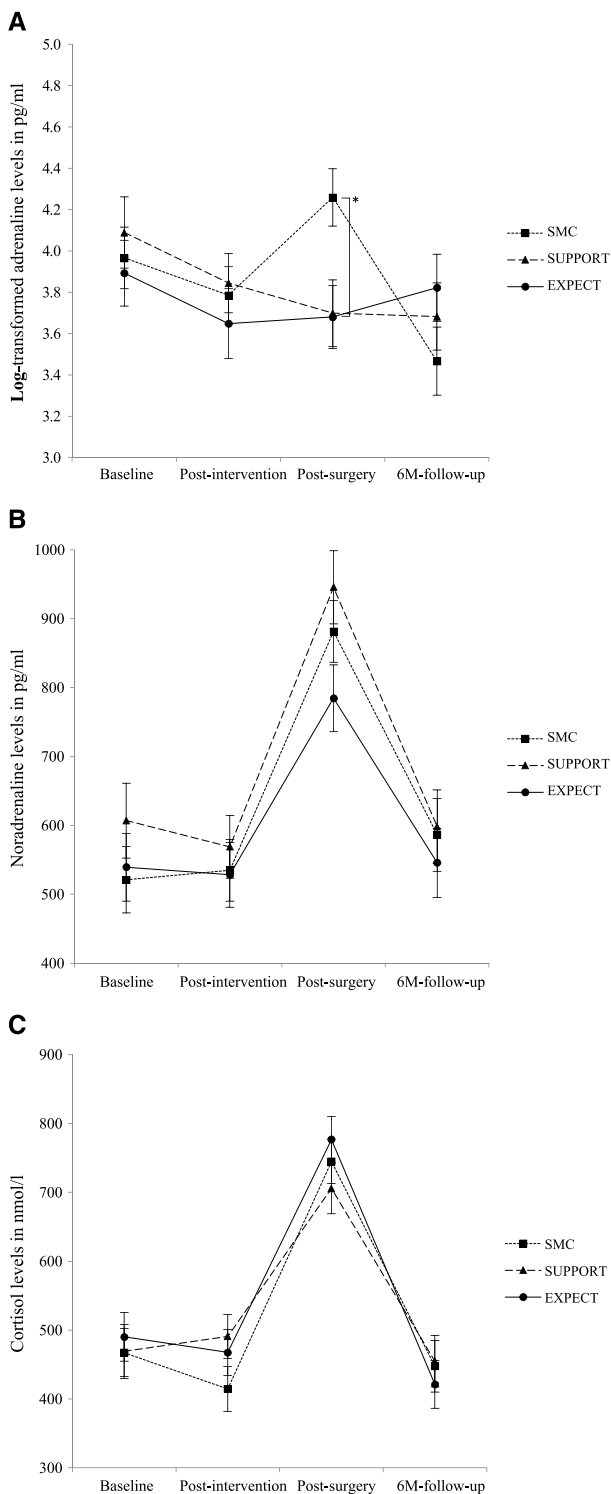


FIGURE 2. Descriptive group means for plasma adrenaline (A), noradrenaline (B), and cortisol (C) levels by treatment groups. SMC = standard medical care; SUPPORT = supportive therapy; EXPECT = expectation manipulation intervention, at baseline, after intervention (postpsychological intervention, but before surgery), after surgery, and 6 months after surgery with error bars indicating standard error of the mean (SEM). *Significant group differences at $p < .05$.

follow-up disability scores were 20.07 (confidence interval = 14.97–25.18) for SMC, 14.90 (10.59–19.22) for SUPPORT, and 13.45 (9.46–17.45) for EXPECT (for detailed analyses, see the study by Rief et al.(15)). Higher disability at follow-up (T3) was associated with higher adrenaline levels ($r = .258, p = .018$), but not with noradrenaline ($r = -.093, p = .39$) or cortisol levels ($r = .165, p = .13$) after surgery (T2). Higher disability at follow-up was associated with higher noradrenaline ($r = .263, p = .022$) and cortisol ($r = .226, p = .044$) levels at follow-up (T3), but not with adrenaline levels ($r = .048, p = .72$) at follow-up (T3). Both preoperative psychological interventions led to a significant reduction in patients' disability from baseline to 6 months after surgery, whereas this was not the case for SMC only (15).

DISCUSSION

The aim of this study was to examine whether preoperative psychological interventions targeting patients' expectations affect the neuroendocrine stress response after CABG surgery. Both psychological interventions (EXPECT and SUPPORT) led to significantly lower adrenaline concentrations compared with SMC 6 to 8 days after surgery (T2). In contrast, noradrenaline and cortisol levels did not differ between groups. We did not find intervention effects for any of the reported neuroendocrine parameters 6 months after surgery (T3).

Elevated levels of adrenaline are associated with impaired heart functioning (24,26), suppressed immune system activity (33), impaired wound healing (21,22), stress cardiomyopathy (25,45), and may result in myocardial ischemia (46), whereas the use of β -blockers to attenuate the effects of elevated catecholamines on the heart is associated with less cardiac events and lower postoperative mortality in high-risk surgical patients (46,47). Thus, our findings of lower adrenaline levels after CABG surgery may have beneficial effects on patients' recovery process and future cardiovascular health. Stress cardiomyopathy could in particular be the result of adrenaline-induced toxicity (48), and although adrenaline is generally thought to be associated with short-term stress responsiveness, it has also been associated with several long-term stress-induced illnesses (49). An alleviated stress response during and after surgery is associated with better outcomes (46,50), but we do not know whether a lowered adrenaline level 6 to 8 days after surgery is sufficient to reduce the risk of adverse events. Although we assessed adverse events (15), we did not find significant differences between treatment groups probably due to the small sample size. The association between postoperative adrenaline levels (T2) and patients' disability 6 months after surgery (T3) in our study supports that the crucial role postoperative stress responses could play in explaining the relationship between patients' positive expectations and positive outcomes. Higher adrenaline levels could lead to higher levels of inflammation (51), whereas interleukin 6 (IL-6, as an indicator of inflammation) induces "sickness behavior" that is associated with less activity and well-being (2) and could thus elevate patients' disability. Both stress and administration of adrenaline increase IL-6 levels (51,52), whereas elevated IL-6 levels are associated with a variety of negative outcomes (2,53). The association between higher noradrenaline and cortisol levels at follow-up (T3) with higher disability at follow-up (T3) further underlines the relationship between stress- and health-related outcomes.

TABLE 2. Repeated Measures of Adrenaline, Noradrenaline, and Cortisol of Patients Receiving SMC ($n = 44$), SUPPORT ($n = 38$), or EXPECT ($n = 39$)

| | (A) SMC | (B) SUPPORT | (C) EXPECT | Test Statistic (Group by Time Interaction) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---|
| Adrenaline, ^a pg/mL | | | | |
| Baseline (preintervention) | 3.97 (3.67–4.26) | 4.09 (3.75–4.43) | 3.89 (3.58–4.21) | <i>F</i>(6,229.191) = 2.290, <i>p</i> = .036 |
| Postpsychological intervention | 3.79 (3.51–4.06) | 3.84 (3.56–4.13) | 3.65 (3.32–3.98) | |
| After surgery | 4.26 (3.99–4.53) | 3.70 (3.38–4.01) | 3.68 (3.38–3.98) | |
| Follow-up (after 6 mo) | 3.47 (3.14–3.79) | 3.68 (3.50–4.14) | 3.82 (3.50–4.14) | |
| Noradrenaline, pg/mL | | | | |
| Baseline (preintervention) | 584.57 (491.88–677.27) | 595.71 (487.86–703.56) | 535.57 (434.85–636.29) | <i>F</i> (6,211.827) = .364, <i>p</i> = .90 |
| Postpsychological intervention | 547.96 (459.74–636.18) | 543.27 (452.08–634.47) | 517.23 (420.84–613.63) | |
| After surgery | 902.91 (815.83–989.99) | 910.38 (806.30–1014.45) | 775.81 (678.15–873.48) | |
| Follow-up (after 6 mo) | 606.40 (501.58–711.21) | 596.37 (492.21–700.53) | 527.13 (426.43–627.83) | |
| Cortisol, nmol/L | | | | |
| Baseline (preintervention) | 468.38 (402.29–534.47) | 467.20 (388.49–545.90) | 496.40 (424.61–568.19) | <i>F</i> (6,217.536) = 1.219, <i>p</i> = .30 |
| Postpsychological intervention | 415.67 (351.33–480.01) | 499.12 (435.87–562.36) | 484.54 (417.88–551.20) | |
| After surgery | 747.94 (685.92–809.96) | 701.74 (629.94–773.54) | 775.61 (709.08–842.14) | |
| Follow-up (after 6 mo) | 431.00 (359.70–502.30) | 461.11 (388.00–534.23) | 422.38 (352.81–491.95) | |

Linear mixed model analyses of treatment group by time interaction. Data are shown as estimated marginal means and 95 % confidence intervals.

Data in boldfont indicates statistically significant difference between groups.

^aData presented are log transformed.

The question remains why our interventions only affected adrenaline, but not noradrenaline or cortisol. Preoperative psychological interventions have beneficial effects on postoperative psychological and physical function such as postoperative negative affect (e.g., anxiety), pain (50,54), and biological processes (43). Because adrenaline may be the most reactive parameter to psychological stress, whereas noradrenaline is rather associated with physiological stress (55,56), lowered adrenaline levels after surgery may be due to reduced postoperative psychological stress or a strengthened capability to cope with postoperative physical stress in both intervention groups. This is in line with previous findings showing that for both psychological intervention groups cardiac anxiety improved, but not for SMC only (15), and with studies showing that anxiety before and after CABG surgery increase the risk for mortality and morbidity after surgery (57). However, it is important to bear in mind that it is difficult to differentiate the effects of the psychological stress versus physical stress after surgery, because both are able to alter the neuroendocrine stress response (36). Postoperative adrenaline levels 6 to 8 days after surgery (T2) were “buffered” by the psychological interventions regardless of their content. This could be due to different mechanisms mediating the intervention effects. EXPECT is based on optimizing expectations, and placebo research has shown that expectations play an active role in the placebo response (58–60). Because our intervention was successful in altering patients' personal control beliefs comparing baseline and postpsychological intervention scores (15), this could be the reason why adrenaline levels were lower in the EXPECT group compared with SMC. This would be in line with the finding that personal control predicts quality of life and depression after CABG surgery (61) and lack of personal control relates to adverse effects on neuroendocrine responses (62). Positive and realistic expectations could lower the discrepancy between a patient's current health concerns and

the desired state of being healthy, resulting in a lower compensatory response with less circulating adrenaline and a potential benefit for recovery (63). Following that idea, it remains unclear why SUPPORT also had lower adrenaline levels after surgery, without showing a significant change in personal control beliefs from baseline to postpsychological intervention (15). SUPPORT is based on an empathic relationship and emotional support and focuses therefore on the relationship between practitioner and patient, also a well-known factor in placebo research (58,64). It seems plausible that both interventions had an effect, yet it remains unclear whether these improvements are based on similar or different psychological mechanisms. A supportive interaction style between practitioner and client is associated with better outcomes (65,66). Therefore, social support just before surgery in both the EXPECT and SUPPORT group could be the crucial factor for lowering adrenaline after surgery, independent of baseline social support and change of expectations.

The finding that noradrenaline and cortisol levels changed over time considerably, but not for adrenaline, might be due to the time points of our assessments. Probably, adrenaline levels were also elevated in all groups in response to the pronounced psychological and physical stress of the surgery (e.g., 1–2 days after surgery). Rather than completely buffering the initial stress response, our interventions probably facilitated postoperative recovery from elevated adrenaline levels. The intervention affected the adrenaline levels only 6 to 8 days after surgery (T2) but not at any other assessment. Psychological interventions might be most effective in such “high-stress time frames” when psychological and physical stress occur simultaneously, and might only affect short-term stress responses, or intervention effects could vanish over time. Probably, a psychological intervention maintained over a longer period would have shown effects on follow-up assessments (T3).

Strengths and Limitations

Our study has several strengths. The study design leads us to conclude that our findings are due to the preoperative interventions. Furthermore, we were able to integrate our intervention in daily clinical practice, suggesting that similar interventions are feasible during the everyday routine in a cardiac surgery setting. To our knowledge, this is the first study showing that preoperative psychological interventions can influence the biological stress system even concerning invasive surgical procedures such as CABG. Therefore, our results support previous findings that psychological interventions can contribute to better health outcomes in patients with cardiac disease (67,68) and indicate the relevance of patients' stress response after CABG surgery for postoperative recovery.

However, our study also has limitations that should be considered when interpreting the results. Some patients refused to participate in the study because of a lack of interest, time, or because they lived too far away from the study center, factors that may limit our findings' generalizability. Another important aspect is the potential effect of informed consent. Patients knew that there would be three treatment groups and that we wanted to compare additional preoperative psychological interventions with SMC. The general expectation of receiving the "full package" (SMC + psychological intervention) versus the "basic package" (only SMC) may have affected our results. Finally, our study's focus was to evaluate the effects of psychological interventions on neuroendocrine stress responses rather than the direct effect on life-threatening outcomes such as myocardial infarction or other complications. Future studies should evaluate psychological intervention effects on those clinical outcome parameters. There are also some methodological limitations of our study. Because catecholamine measures can be influenced by a great variety of factors (e.g., by the venipuncture procedure itself), our findings should be corroborated by future studies. We also used single-point assessments of blood samples. Although we controlled for diurnal variations by restricting the time frame for blood samples, future studies should use multiple assessments of diurnal biomarkers because it may not be a single value, but the measurement of the diurnal cortisol or catecholamine profile that allows a more in depth analysis of the association between biomarkers and clinical outcomes. We assessed serum total cortisol levels. There are studies suggesting that measuring serum-free cortisol levels might be important (69), because they might offer more precise assessments of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis' activity. Because we did not assess serum-free cortisol nor indirectly calculated the amount of serum-free cortisol, this is a shortcoming of our study. Therefore, our findings should be interpreted with caution and warranted by future studies that use more sophisticated assessment methods such as multiple saliva samples over the course of the day.

Implications for Future Research or Clinical Practice

Our study's data reveal beneficial effects of additional psychological interventions on patients undergoing CABG surgery. Preoperative psychological interventions seem to affect adrenaline concentrations positively by "buffering" responses to postoperative stress, but not noradrenaline or cortisol concentrations. At present, the specific factors leading to this reduction in stress hormones' release and how this reduction relates to cardiac outcomes are unclear. One possible pathway is to optimize patients'

expectations. Further research is needed to analyze the essential "ingredients" of such beneficial psychological interventions.

The authors thank Prof. Dr. Pankuweit and colleagues, Mrs. Heike Hoffmann, and the cardiac surgical team for their generous support.

R.M. and W.R., both senior authors, contributed equally to this article. All authors have contributed substantively to this work, have read the article, and approved its content.

The corresponding author had full access to all of the data in this study and takes responsibility for its integrity as well as the accuracy of the data analysis.

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all patients before being enrolled in the study.

Source of Funding and Conflicts of Interest: The development of study design and study content has been supported by a grant from the German Research Foundation to W.R. (Ri 574/21-1). This study is part of the Transregional DFG Research Unit FOR 1328: "Expectation and conditioning as basic processes in the placebo and nocebo response—from neurobiology to clinical applications." R.M. has received a consultant honorarium from EUSA Pharm. W.R. and M.S. have both received honoraria for presentations on placebo mechanisms from Heel and Bayer. S.S., F.E., J.A.C.L., C.J.A., and M.C.S.M. report no conflicts of interest.

REFERENCES

- Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013;369:448–57.
- Halaris A. Inflammation, heart disease, and depression. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:400.
- Hawkes AL, Nowak M, Bidstrup B, Speare R. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:477–84.
- Auer CJ, Glombiewski JA, Doering BK, Winkler A, Laferton JA, Broadbent E, Rief W. Patients' expectations predict surgery outcomes: a meta-analysis. *Int J Behav Med* 2016;23:49–62.
- Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E, Georgiou A, Kleijnen J. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001;357:757–62.
- Mondloch MV, Cole DC, Frank JW. Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes. *CMAJ* 2001;165:174–9.
- Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, Schulz R, Bridges MW, Magovern GJ, Carver CS. Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med* 1999;159:829–35.
- Carver CS, Scheier MF, Segerstrom SC. Optimism. *Clin Psychol Rev* 2010;30:879–89.
- Rasmussen HN, Scheier MF, Greenhouse JB. Optimism and physical health: a meta-analytic review. *Ann Behav Med* 2009;37:239–56.
- Schofield P, Ball D, Smith JG, Borland R, O'Brien P, Davis S, Olver I, Ryan G, Joseph D. Optimism and survival in lung carcinoma patients. *Cancer* 2004;100:1276–82.
- Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, Petrie KJ, Rief W. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *J Psychosom Res* 2010;68:553–60.
- Barefoot JC, Brummett BH, Williams RB, Siegler IC, Helms MJ, Boyle SH, Clapp-Channing NE, Mark DB. Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2011;171:929–35.
- Laferton JA, Auer CJ, Shedden-Mora MC, Moosdorf R, Rief W. Optimizing preoperative expectations in cardiac surgery patients is moderated by level of disability: the successful development of a brief psychological intervention. *Psychol Health Med* 2016;21:227–85.
- Broadbent E, Ellis CJ, Thomas J, Gamble G, Petrie KJ. Further development of an illness perception intervention for myocardial infarction patients: a randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2009;67:17–23.
- Rief W, Shedden-Mora MC, Laferton JA, Auer C, Petrie KJ, Salzmann S, Schedlowski M, Moosdorf R. Preoperative optimization of patient expectations

- improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med* 2017;15:4.
16. Krantz DS, Sheps DS, Carney RM, Natelson BH. Effects of mental stress in patients with coronary artery disease: evidence and clinical implications. *JAMA* 2000;283:1800–2.
 17. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;2192–217.
 18. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9:360–70.
 19. Krantz DS, McCeney MK. Effects of psychological and social factors on organic disease: a critical assessment of research on coronary heart disease. *Annu Rev Psychol* 2002;53:341–69.
 20. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *JAMA* 2007;298:1685–7.
 21. Broadbent E, Koschwanetz HE. The psychology of wound healing. *Curr Opin Psychiatry* 2012;25:135–40.
 22. Sivamani RK, Pullar CE, Manabat-Hidalgo CG, Rocke DM, Carlsen RC, Greenhalgh DG, Isseroff RR. Stress-mediated increases in systemic and local epinephrine impair skin wound healing: potential new indication for beta blockers. *PLoS Med* 2009;6:e12.
 23. Kim MH, Gorouhi F, Ramirez S, Granick JL, Byrne BA, Soulika AM, Simon SI, Isseroff RR. Catecholamine stress alters neutrophil trafficking and impairs wound healing by β 2-adrenergic receptor-mediated upregulation of IL-6. *J Invest Dermatol* 2013;134:809–17.
 24. Dhallan NS, Adameova A, Kaur M. Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:539–46.
 25. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539–48.
 26. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1320–5.
 27. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:847–57.
 28. Ronaldson A, Kidd T, Poole L, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Diurnal cortisol rhythm is associated with adverse cardiac events and mortality in coronary artery bypass patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3676–82.
 29. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85: 109–17.
 30. Hoda MR, El-Achkar H, Schmitz E, Scheffold T, Vetter HO, De Simone R. Systemic stress hormone response in patients undergoing open heart surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2179–86.
 31. Roth-Isigkeit A, Brechmann J, Dibel L, Sievers HH, Raasch W, Schmucker P. Persistent endocrine stress response in patients undergoing cardiac surgery. *J Endocrinol Invest* 1998;21:12–9.
 32. Dobson GP. Addressing the global burden of trauma in major surgery. *Front Surg* 2015;2:43.
 33. Rosenne E, Sorski L, Shaashua L, Neeman E, Matzner P, Levi B, Ben-Eliyahu S. In vivo suppression of NK cell cytotoxicity by stress and surgery: glucocorticoids have a minor role compared to catecholamines and prostaglandins. *Brain Behav Immun* 2014;37:207–19.
 34. Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S. A new approach to reducing post-surgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. *Clin Cancer Res* 2012;100:130–4.
 35. Goldfarb Y, Sorski L, Benish M, Levi B, Melamed R, Ben-Eliyahu S. Improving postoperative immune status and resistance to cancer metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses. *Ann Surg* 2011;253:798–810.
 36. Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychosom Med* 1999;68:114–50.
 37. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirby RC. The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 2003;238:663–73.
 38. Laferton JA, Shedden Mora M, Auer CJ, Moosdorf R, Rief W. Enhancing the efficacy of heart surgery by optimizing patients' preoperative expectations: study protocol of a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2013;165:1–7.
 39. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV), Washington, DC: American Psychiatric Press; 1996.
 40. Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. *Epidemiol Perspect Innov* 2011;8:1.
 41. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9–13.
 42. Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I, Nilsson J, Kimblad PO, Sjögren J. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *J Heart Valve Dis* 2014;23:567–74.
 43. Cohen L, Parker PA, Vence L, Savary C, Kentor D, Pettaway C, Babaian R, Pisters L, Miles B, Wei Q, Wiltz L, Patel T, Radvanyi L. Presurgical stress management improves postoperative immune function in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Psychosom Med* 2011;73:218–25.
 44. Detry MA, Ma Y. Analyzing repeated measurements using mixed models. *JAMA* 2016;315:407–8.
 45. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, Stuckey DJ, Nikolaev VO, Diakonov I, Pannell L, Gong H, Sun H, Peters NS, Petrou M, Zheng Z, Gorelik J, Lyon AR, Harding SE. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012;126:697–706.
 46. Wilmore DW. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Ann Surg* 2002;236:643–8.
 47. Auerbach AD, Goldman L. beta-Blockers and reduction of cardiac events in non-cardiac surgery: scientific review. *JAMA* 2002;287:1435–44.
 48. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbara G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754–62.
 49. Wong DL, Tai TC, Wong-Faull DC, Claycomb R, Meloni EG, Myers KM, Carlezon WA, Kvetnansky R. Epinephrine: a short- and long-term regulator of stress and development of illness: a potential new role for epinephrine in stress. *Cell Mol Neurobiol* 2012;32:737–48.
 50. Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R. Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol* 1998;53:1209–18.
 51. Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007;21:901–12.
 52. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128: 127–37.
 53. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *FRISC during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
 54. Powell R, Scott NW, Manyande A, Bruce J, Vögele C, Byrne-Davis LM, Unsworth M, Osmer C, Johnston M. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;CD008646.
 55. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocr Regul* 2003;37:69–80.
 56. Schedlowski M, Jacobs R, Stratmann G, Richter S, Hadicke A, Tewes U, Wagner TO, Schmidt RE. Changes of natural killer cells during acute psychological stress. *J Clin Immunol* 1993;13:119–26.
 57. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol* 2012;9:197–208.
 58. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2015;1328:697–730.
 59. Enck P, Benedetti F, Schedlowski M. New insights into the placebo and nocebo responses. *Neuron* 2008;59:195–206.
 60. Benedetti F. *Placebo Effects*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.
 61. Kidd T, Poole L, Leigh E, Ronaldson A, Jahangiri M, Steptoe A. Health-related personal control predicts depression symptoms and quality of life but not health behaviour following coronary artery bypass graft surgery. *J Behav Med* 2016;39:120–7.
 62. Steptoe AE, Appels AE. *Stress, personal control and health*. Chichester: Wiley; 1989.
 63. Goldstein DS. Adrenal responses to stress. *Cell Mol Neurobiol* 2010;30:1433–40.
 64. Colloca L, Jonas WB, Killen J, Miller FG, Shurtleff D. Reevaluating the placebo effect in medical practice. *Z Psychol* 2014;222:124–7.
 65. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, Park M, Rivers AL, McManus C, Kokkotou E, Drossman DA, Goldman P, Lembo AJ. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999–1003.
 66. Roberts MH, Klatzkin RR, Mechlin B. Social support attenuates physiological stress responses and experimental pain sensitivity to cold pressor pain. *Ann Behav Med* 2015;49:557–69.
 67. Huffman JC, Mastroiuro CA, Boehm JK, Seabrook R, Frichione GL, Denninger JW, Lyubomirsky S. Development of a positive psychology intervention for patients with acute cardiovascular disease. *Heart Int* 2011;6:e14.
 68. Nikrahan GR, Laferton JA, Asgari K, Kalantari M, Abedi MR, Etesampour A, Rezaei A, Suarez L, Huffman JC. Effects of positive psychology interventions on risk biomarkers in coronary patients: a randomized, wait-list controlled pilot trial. *Psychosomatics* 2016;57:359–68.
 69. Le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillon WS, Jones J, Alaghband-Zadeh J. Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2045–8.

A.3 Studie 3

Rief, W., Shedden-Mora, M. C., Laferton, J. A. C., Auer, C., Petrie, K. J., **Salzmann, S.**, Schedlowski, M., & Moosdorf, R. (2017). Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Medicine*, 15(1), 4.

<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0767-3>

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: results of the randomized controlled PSY-HEART trial

Winfried Rief^{1*}, Meike C. Shedden-Mora², Johannes A. C. Laferton¹, Charlotte Auer¹, Keith J. Petrie³, Stefan Salzmann¹, Manfred Schedlowski⁴ and Rainer Moosdorf⁵

Abstract

Background: Placebo effects contribute substantially to outcome in most fields of medicine. While clinical trials typically try to control or minimize these effects, the potential of placebo mechanisms to improve outcome is rarely used. Patient expectations about treatment efficacy and outcome are major mechanisms that contribute to these placebo effects. We aimed to optimize these expectations to improve outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Methods: In a prospective three-arm randomized clinical trial with a 6 month follow-up, 124 patients scheduled for CABG surgery were randomized to either a brief psychological pre-surgery intervention to optimize outcome expectations (EXPECT); or a psychological control intervention focusing on emotional support and general advice, but not on expectations (SUPPORT); or to standard medical care (SMC). Interventions were kept brief to be feasible with a heart surgery environment; “dose” of therapy was identical for both pre-surgery interventions. Primary outcome was disability 6 months after surgery. Secondary outcomes comprised further clinical and immunological variables.

Results: Patients in the EXPECT group showed significantly larger improvements in disability (−12.6; −17.6 to −7.5) than the SMC group (−1.9; −6.6 to +2.7); patients in the SUPPORT group (−6.7; −11.8 to 1.7) did not differ from the SMC group. Comparing follow-up scores and controlling for baseline scores of EXPECT versus SUPPORT on the variable disability only revealed a trend in favor of the EXPECT group ($P = 0.09$). Specific advantages for EXPECT compared to SUPPORT were found for mental quality of life and fitness for work (hours per week). Both psychological pre-surgery interventions induced less pronounced increases in pro-inflammatory cytokine concentrations reflected by decreased interleukin-8 levels post-surgery compared to changes in SMC patients and lower interleukin-6 levels in patients of the EXPECT group at follow-up. Both pre-surgery interventions were characterized by great patient acceptability and no adverse effects were attributed to them. Considering the innovative nature of this approach, replication in larger, multicenter trials is needed.

Conclusions: Optimizing patients’ expectations pre-surgery helps to improve outcome 6 months after treatment. This implies that making use of placebo mechanisms has the potential to improve long-term outcome of highly invasive medical interventions. Further studies are warranted to generalize this approach to other fields of medicine.

Trial registration: Ethical approval for the study was obtained from the IRB of the Medical School, University of Marburg, and the trial was registered at (NCT01407055) on July 25, 2011.

* Correspondence: rief@uni-marburg.de; riefw@uni-marburg.de

¹Division of Clinical Psychology, University of Marburg, Gutenbergstrasse 18, Marburg 35032, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



Background

Placebo mechanisms contribute substantially to clinical treatments in various fields of medicine, but systematic approaches to utilize these mechanisms for improved outcome are scarce [1, 2]. While placebo effects are substantial for patient-reported outcomes such as pain or depression, placebo effects can be also demonstrated for objective parameters such as immune responses, cardiovascular parameters, dopamine release, electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging parameters [3]. Major determinants of placebo mechanisms are patient pre-treatment expectations about treatment effects; experimental manipulations of volunteer expectations can either amplify or abolish the pain-reducing effects of potent opioids such as remifentanyl [4]. Labeling of treatments substantially determines treatment effects [5]. Therefore, optimizing patient expectations could offer options to improve treatment outcome.

Patient expectations are also associated with favorable outcome of surgical interventions [6–8]. If patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (CABG) expected to remain disabled after the surgery, it is more likely that these patients would still suffer from substantial disability post-surgery, even if their surgeons predicted a good patient recovery [9–11]. However, such patient expectations are naturally occurring expectations, and not systematically induced expectations during clinical encounters. Considering the close association between pre-treatment expectations and disability following surgery, the question arises whether optimizing patient preoperative expectations can improve outcome following highly invasive interventions such as CABG. Here, we report on the long-term effects (6 months) of a randomized controlled trial investigating PSYchological preoperative interventions to improve outcome in HEART surgery patients (PSY-HEART trial).

In cardiac surgery, psychological preoperative interventions have been shown to change general risk factors and cardiac misconceptions, to improve knowledge about their surgery, and to increase physical activity [12–14]. However, the results of current preoperative interventions on outcome variables in CABG remain inconclusive [15]. Notably, none of these preoperative interventions directly targeted patient expectations as the most prominent placebo mechanism.

The integration of psychological preparations into the cardiac surgery unit environment requires a brief format. Therefore, we developed a short psychological pre-surgery intervention to optimize patient outcome expectations. We hypothesized that optimizing patient expectations improves outcome in CABG patients, especially in terms of disability as the primary outcome, but also in terms of general quality of life, subjective fitness for work, physical activity levels, and emotional outcomes. As a potential

biological marker of the recovery process, we also assessed immune parameters. To evaluate the specificity of such an intervention, we included another psychological comparison condition offering emotional support and behavioral advice, with a similar “dose” as the expectation group. Both interventions were compared to standard medical care (SMC).

Methods

Study design

This is a longitudinal three arm, randomized clinical trial, investigating the effect of different pre-surgery interventions on 6 months follow-up assessments in patients undergoing heart surgery (see CONSORT flow chart Fig. 1; full description of study design see [16]). We hypothesized that optimizing patient outcome expectations improves long-term outcome even after highly invasive interventions such as heart surgery. After study inclusion, patients were either randomized to an expectation optimization group (EXPECT), or to an emotional support group (SUPPORT), or to SMC preparation for the surgery (for short descriptions of interventions, see below). Clinical outcomes are compared between baseline and 6 months follow-up; immune parameters are also reported for direct surgery-associated changes (see below).

Participant enrollment

The study took place at the Department of Cardiovascular Surgery, Heart Center, in collaboration with the Division of Clinical Psychology, Philipps University Marburg. Patients on the waiting list of the Heart Surgery Center were contacted before hospital admission. Inclusion criteria were adults older than 18 years who were scheduled for elective on pump CABG or CABG combined with valve surgery. Further inclusion criteria were ability to give informed consent and sufficient fluency in German. The interventions were introduced as two additional, slightly different brief psychological interventions, both aimed at improving coping with CABG. Exclusion criteria were the presence of a serious comorbid non-cardiac medical condition or psychiatric condition that substantially affected disability. Current psychiatric condition was assessed with the standardized interview structured clinical interview for DSM-IV diagnoses [17]. All participants gave written informed consent. Data collection lasted from April 2011 to May 2015.

Out of 249 patients approached for participation, 72 (28.9%) declined because of motivational reasons, including travel problems to attend the study appointments. Patients who agreed to take part in the study were significantly younger ($t(157) = 3.31$; $P = 0.001$), while sex ratios were comparable to patients who declined [18]. Two patients died before admission to the hospital, while 24 patients did

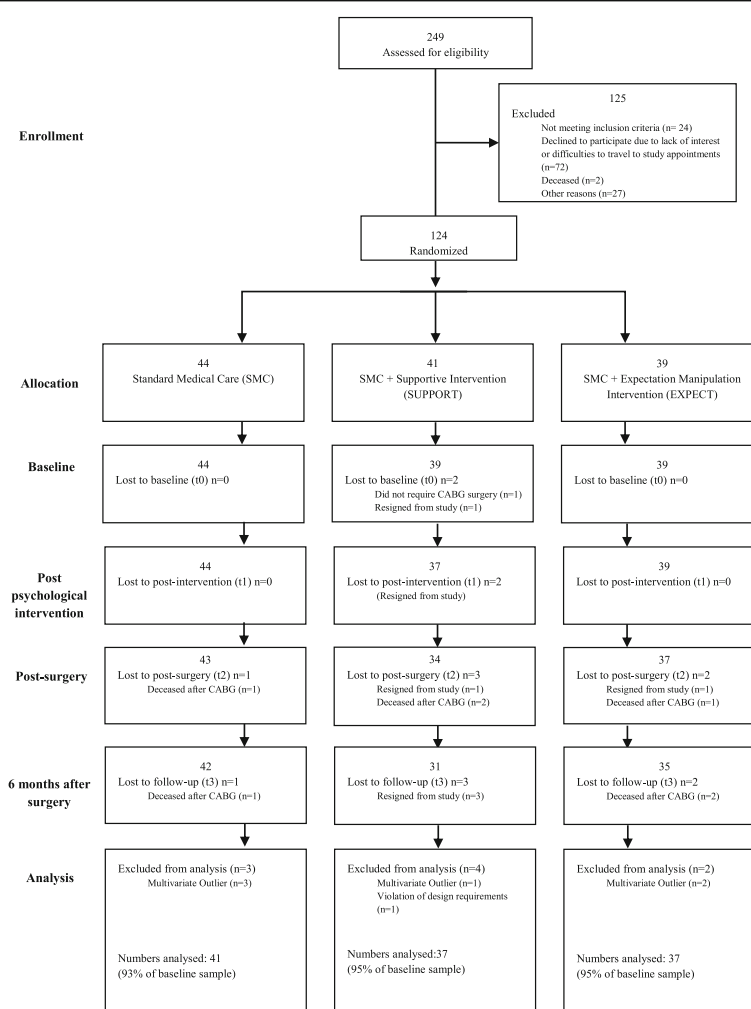


Fig. 1 Flow chart (CONSORT). Criteria mentioned in the “Baseline” row and “Analysis” row were reasons for exclusion of the patient from data analyses

not fulfill the inclusion criteria (Fig. 1). Thus, we started with an ITT sample of 124 patients (87% only CABG; 13% CABG plus heart valve replacement). Follow-up assessments were completed by 108 patients at 6 months follow-up (88.5% of baseline sample; 87% of ITT sample). Seven patients died post-surgery (two in SMC, two in SUPPORT, three in EXPECT condition).

While the study design was not changed from protocol, sample size calculation had to be adapted from initial calculations due to slower than anticipated recruitment into the trial. The sample size was adjusted to 124, thereby ensuring that this is still able to detect at least moderate effects (Cohen's $d > 0.30$; $\alpha = 0.05$; clinically meaningful difference in pain disability index > 4) with a power of 85%. Considering the Helsinki recommendation that trials investigating innovative interventions should not be oversized, this was considered acceptable.

Outcome variables

The predefined primary outcome variable according to the study protocol [16] was disability 6 months after surgery. We used a modified version of the Pain Disability Index, which was adapted for cardiology patients. This scale assesses disability in seven areas of life (family, job, social activities, etc.; ratings from 0 to 10) caused by the major health problem. It offers the opportunity to compare ratings with general population data [19], and results in a disability total score.

Secondary outcome variables addressed quality of life (QoL), fitness for work, physical activity, cardiac anxiety, and mental health. Health-related QoL was assessed by the Short Form Health Survey which has two subscales of QoL, namely physical and mental QoL [20]. Fitness for work was assessed asking patients the amount of time they feel able to work per week (in hours). We also assessed

physical activity with the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), which allows the computation of metabolic equivalents of physical exercise [21]. Depression and anxiety were assessed by Hospital Anxiety and Depression Scale [22]. We also assessed cardiac specific anxiety using the Cardiac Anxiety Questionnaire [23]. This scale asks for concerns associated with the experience of cardiac sensations (e.g., after palpitations). Medical outcome variables such as readmission rates, adverse cardiac events after CABG, and acceptability of psychological interventions were also evaluated.

As a manipulation check measure, patient expectations about outcome and personal control beliefs were assessed using subscales of the Expected Illness Perception Questionnaire, which is based upon the Illness Perception Questionnaire [24]. This scale assesses patient expectations about their illness 6 months after surgery. Outcome expectations were assessed by the three items from the “treatment control subscale”, such as “6 months after CABG surgery, the surgery has cured my coronary disease”. Expected personal control beliefs were assessed by the four items from the Expected Illness Perception Questionnaire “personal control subscale”, such as “6 months after CABG surgery, there is a lot I can do myself to control my symptoms”.

As biological markers of the recovery process, immune parameters (interleukin 6 and 8 (IL-6, IL-8), tumor necrosis factor TNF- α , C-reactive protein (CRP)) were analyzed from blood samples. They were obtained at baseline, pre-surgery, 6–8 days post-surgery, and at follow-up, standardized at 2:00 PM to control for diurnal variations. Plasma for CRP and cytokine measurements was separated by centrifugation and stored at -80°C until analysis. Plasma levels were analyzed by flow cytometry using bead-based assays (Bio-Plex Pro Human Cytokine Assays, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA).

Medical status

Medical status was either assessed directly by physicians of the university hospital, or gathered from the patients' medical records. It included the New York Heart Association Classification, EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation [25]), left ventricular ejection fraction (LVEF), comorbid medical conditions, body mass index, smoking status, and history of myocardial infarction.

Procedure

The first assessment took place 1 week before surgery, either at home or in the university department. This was followed by the first in-person session of the psychological intervention, two phone calls, admission to the hospital, and second in-person session with subsequent assessments of psychological variables, on the day before

surgery. Follow-up assessments took place 6 months after surgery. Further characteristics of the study sample can be found in Table 1. Further details of the study design are reported elsewhere [16].

Assignment to treatment arms followed a stratified permuted block randomization procedure with a block size of 9. Stratification criteria were age (above or below 65 years) and New York Heart Association class (1,2 versus 3,4) to control for differences in cardiac status. Random procedure was defined using an internet program (WINPEPI) before first-patient-in by JL, enrollment of patients was initiated by a study nurse being blind with regards to treatment condition. Allocation concealment was verified using closed envelopes including group allocation information that were handed over to the therapist after inclusion of a new patient. Surgeons, hospital staff involved in patient care, and staff assessing treatment effects were blind to treatment condition.

Interventions

EXPECT and SUPPORT both encompassed the same amount of personal contact (two 50 min individual sessions pre-surgery, two 20 min phone calls pre-surgery, one 20 min booster phone call post-surgery). Treatment sessions were audiotaped to verify treatment adherence. The brief and focused format of the interventions was shown to be feasible in the cardiac surgery environment.

EXPECT (expectation manipulation intervention): This intervention focused on the development of realistic expectations about the benefits of surgery and the recovery process. Patients were encouraged to develop personal ideas and images about their future after surgery, including plans about activities and how they will enjoy their life afterwards (outcome expectations). Personally relevant steps and plans for the 6 months after surgery were recorded for patients. Additionally, patients received a booklet containing all relevant session information, including the work sheets and audio-CDs of their sessions. Finally, normal symptoms after surgery that could be expected were discussed, and differentiated from unlikely complications. Patient control expectations were enhanced by discussing ways in which they could manage unpleasant symptoms or sensations, and how they could positively influence the disease course after surgery.

An example may further illustrate this intervention. Many patients hoped to again be able to work in their garden after surgery. In the EXPECT intervention, these patients developed specific plans on how they would successfully be able to reassume gardening activities due to their expected increased exercise capacity following surgery: repotting small plants in the early stage, lawn mowing after some time, increasing to more demanding gardening tasks between 3–6 months after surgery. One

Table 1 Demographical, medical and psychological characteristics at baseline of patients receiving Standard Medical Care (SMC; 44), Supportive Intervention (SUPPORT; 39) or Expectation Manipulation Intervention (EXPECT; 39)

| | SMC | SUPPORT | EXPECT | Test statistic |
|---|-----------------|---------------|-----------------|---------------------------------|
| Age in years, median (SD) | 67.07 (8.9) | 64.62 (8.1) | 65.76 (7.8) | $F(2, 112) = 0.856; P = 0.427$ |
| Sex, male, n (%) | 36 (87.8) | 30 (81) | 32 (86.5) | $\chi^2 (2) = 0.768; P = 0.681$ |
| Education, high school, n (%) (MD = 1) | 7 (17.1) | 10 (27) | 10 (27) | $\chi^2 (2) = 1.304; P = 0.521$ |
| Marital status, married, n (%) (MD = 1) | 33 (80.5) | 34 (91.9) | 31 (83.8) | $\chi^2 (2) = 2.097; P = 0.350$ |
| BMI, median (SD) (MD = 3) | 29.67 (5.2) | 29.5 (6.6) | 29.03 (5.01) | $F(2, 109) = 0.13; P = 0.876$ |
| Smoking status, n (%) | 6 (14.6) | 2 (5.4) | 6 (16.2) | $\chi^2 (2) = 2.383; P = 0.304$ |
| EuroSCORE II, median (SD) (MD = 11) ^a | 1.53 (0.8) | 1.47 (0.8) | 1.25 (0.8) | $F(2, 101) = 2.30; P = 0.105$ |
| NYHA, n (%) (MD = 10) | | | | $\chi^2 (6) = 4.644; P = 0.590$ |
| I | 1 (2.4) | 1 (2.7) | 0 (0) | |
| II | 9 (22.0) | 11 (29.7) | 12 (32.4) | |
| III | 28 (68.3) | 20 (54.1) | 17 (45.9) | |
| IV | 1 (2.4) | 2 (5.4) | 3 (8.1) | |
| LVEF, n (%) (MD = 9) | | | | $\chi^2 (4) = 9.944; P = 0.041$ |
| ≥ 50 | 23 (48.8) | 19 (51.4) | 30 (78.4) | |
| 49–30 | 13 (31.7) | 13 (35.1) | 4 (10.8) | |
| < 30 | 2 (4.9) | 2 (5.4) | 0 (0) | |
| Previous myocardial infarction, n (%) (MD = 5) | 9 (23.1) | 6 (17.1) | 6 (16.7) | $\chi^2 (4) = 2.398; P = 0.663$ |
| Combined surgery, n (%) | 6 (14.6) | 6 (16.2) | 3 (8.1) | $\chi^2 (2) = 1.214; P = 0.545$ |
| Current mental disorder, n (%) (MD = 1) | 4 (9.8) | 5 (13.5) | 8 (21.6) | $\chi^2 (2) = 2.130; P = 0.345$ |
| Anxiety, median (SD) (MD = 7) ^b | 4.03 (3.0) | 4.55 (3.2) | 5.17 (5.0) | $F(2, 105) = 0.838; P = 0.435$ |
| Depression, median (SD) (MD = 8) ^c | 4.59 (3.1) | 4.0 (3.1) | 5.11 (4.0) | $F(2, 104) = 0.894; P = 0.412$ |
| Disability, median (SD) (MD = 3) ^d | 22.78 (13.8) | 22.14 (15.3) | 25.89 (15.0) | $F(2, 110) = 0.683; P = 0.507$ |
| Mental quality of life, median (SD) (MD = 7) ^e | 48.96 (9.9) | 51.6 (8.7) | 47.98 (12.8) | $F(2, 105) = 1.081; P = 0.343$ |
| Physical quality of life, median (SD) (MD = 5) ^f | 40.26 (10.5) | 39.55 (11.0) | 37.15 (9.2) | $F(2, 107) = 0.920; P = 0.402$ |
| ^g Physical activity, median (SD) (MD = 20) | 2668.4 (2146.2) | 2635.5 (2806) | 2433.6 (3339.5) | $F(2, 92) = 0.067; P = 0.935$ |
| ^h Cardiac anxiety, median (SD) (MD = 4) | 2.48 (0.6) | 2.68 (0.6) | 2.67 (0.7) | $F(2, 108) = 1.260; P = 0.288$ |

^aEuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; untransformed data is displayed to facilitate interpretation; statistical analyses are based on log-transformed data

^bAnxiety (Hamilton Anxiety and Depression Scale; HADS) range = 0–21

^cDepression (HADS) range = 0–21

^dDisability (Pain Disability Index) range = 0–70

^eMental quality of life (Mental component of the Short-Form Health Survey (SF-12))

^fPhysical quality of life (Physical component of the SF-12)

^gPhysical activity (International Physical Activity Questionnaire, weighted estimate of total physical activity per week)

^hCardiac Anxiety Questionnaire, range = 0–4

SMC Standard Medical Care, SUPPORT Supportive Intervention, EXPECT Expectation Manipulation Intervention, BMI body mass index, NYHA New York Heart Association functional classification, LVEF left ventricular ejection fraction, MD missing data

patient imagined himself chopping wood in preparation for hosting a barbecue in his garden for his family.

SUPPORT: This attention control group received the same amount of therapist attention, but without targeting expectations. Therapists encouraged expressing emotions and anxieties about the anticipated surgery, and therapists used reflective listening techniques and expressed empathy. This therapy has been developed to include all so-called “common factors of psychotherapy”, such as empathy, therapist attention, and verbalization of emotions [26]. Patients in the SUPPORT group did not receive audio-CDs.

SMC: Like the patients of the other groups, these patients received the standardized informed consent procedure before surgery, and general medical care, but no additional psychological interventions. Assessments were identical.

Therapists: Pre-surgery interventions were provided by three psychologists (2 male, 1 female). All therapists were specifically trained and provided both types of interventions; they were additionally supervised by a senior psychotherapist to ensure treatment fidelity. Previous analyses confirmed treatment fidelity, and treatment satisfaction was similar between the two intervention groups [18].

Statistics

The primary hypotheses (better follow-up outcome in the EXPECT group) were analyzed using a linear mixed model with time, treatment group and time \times treatment group interaction as fixed effects and a random intercept for subject specific effects with maximum likelihood estimation and autoregressive residual matrix. Compared to intention-to-treat analyses, this procedure provides better estimates for missing data using the full data sample (intention-to-treat sample), and addresses individual differences more adequately [27, 28]. Pattern of missing values is postulated to be random. We expected a significant interaction between intervention group and assessment time. Requirements of this procedure for data distribution were inspected according the Field's recommendations [29]. If criteria for multivariate outliers were fulfilled (1 to 3 persons per group; Mahalanobis-distance criteria), preconditions for maximum likelihood estimations were violated, and data were not included. If significant interactions occurred, we report pre-post tests per group to indicate whether the specific group has improved, and we compared follow-up scores of pairwise groups controlling for baseline scores (two groups, two assessment points).

For immunological parameters, preconditions for multilinear analyses were checked, and log-transformation was used if data was extremely skewed and could not be used for calculating linear mixed models (this was the case for IL-6). Boxplots were used to check for outliers. Values greater/lower than three interquartile ranges from the upper/lower quartile were considered as missing values. This was the case for less than 5.4%.

All statistical analyses were run using SPSS Statistics 22. Tables report observed means for all variables, figures report estimated marginal means for selected variables to illustrate effects.

Results

Baseline characteristics

Despite large comparability of baseline variables (Table 1), we found differences for LVEF, with more favorable scores in the EXPECT group. While we continued to analyze the data as planned, we also repeated the central statistical analyses out-of-protocol adjusting for LVEF as covariate [30]; however, significant findings of group \times assessment point, e.g., for disability, QoL, and physical activity were replicated.

Manipulation check

Specific effects of our expectation manipulation on patient beliefs about their ability to have some control over the course of the illness and recovery were confirmed by a significant interaction between time \times treatment group. Patient expectations to personally control the disease

were significantly higher after the psychological intervention (simple effects per group compared to baseline) for EXPECT (from 14.03 to 16.06; $P < 0.001$), but not for SUPPORT (from 15.24 to 14.91; $P = 0.409$) or SMC (from 15.28 to 15.16, $P = 0.743$; Fig. 2a).

Primary outcome: disability at 6 months

For our primary outcome disability, a better outcome in the EXPECT group was found, indicated by a significant group \times time interaction. Improvements in disability were significantly larger in the EXPECT (-12.6; -17.6 to -7.5) compared to the SMC group (-1.9; -6.6 to +2.7), with intermediate effects in the SUPPORT group (-6.7; -11.8 to 1.7). The decrease in disability between baseline and follow-up was significant in the EXPECT (simple time effects per group $P < 0.001$) and in the SUPPORT group ($P = 0.01$), but not in the SMC group ($P = 0.404$) (Fig. 2b). Further post hoc tests used two-group comparisons, controlling for corresponding baseline scores (two groups, two assessment points). The significant advantage of EXPECT over SMC was confirmed (interaction with two groups as post hoc test; $F(1, 70.442) = 9.562$, $P = 0.003$), while the SUPPORT group did not report significantly lower disability scores than the SMC group ($F(1, 71.578) = 1.781$, $P = 0.186$). Comparing the two groups with psychological preoperative interventions, we found a trend in favor of the EXPECT group compared to the SUPPORT group (interaction of the two groups with assessment time $F(1, 62.571) = 2.872$, $P = 0.095$), which failed to reach significance. Additional file 1: Figure S4 shows individual courses of improvement in disability scores between the three intervention groups.

To test a possible mediation of expectation changes for our primary outcome, we repeated the main analysis on disability, once with personal control expectations at baseline as covariate, second with personal control expectations after the psychological interventions as covariate. Adding the baseline variable "control expectation" as a covariate further sharpens the significant group \times time interaction for disability ($F = 5.4$; $P = 0.006$), without showing any significant effect for the covariate ($F = 0.15$; ns). Including "control expectation after the psychological interventions" shows more potential as a mediator and leads to the non-significance of the group \times time interaction ($F = 2.14$; $P = 0.12$), but the covariate still fails to contribute significantly ($F = 2.08$; $P = 0.15$).

Secondary outcomes

The better outcome for the EXPECT group was further confirmed by QoL data as assessed by the Short-Form Health Survey. For mental QoL, a significant time \times treatment group interaction indicated that mental QoL increased for patients in the EXPECT group at follow-up compared to baseline ($P < 0.001$), but not for patients'

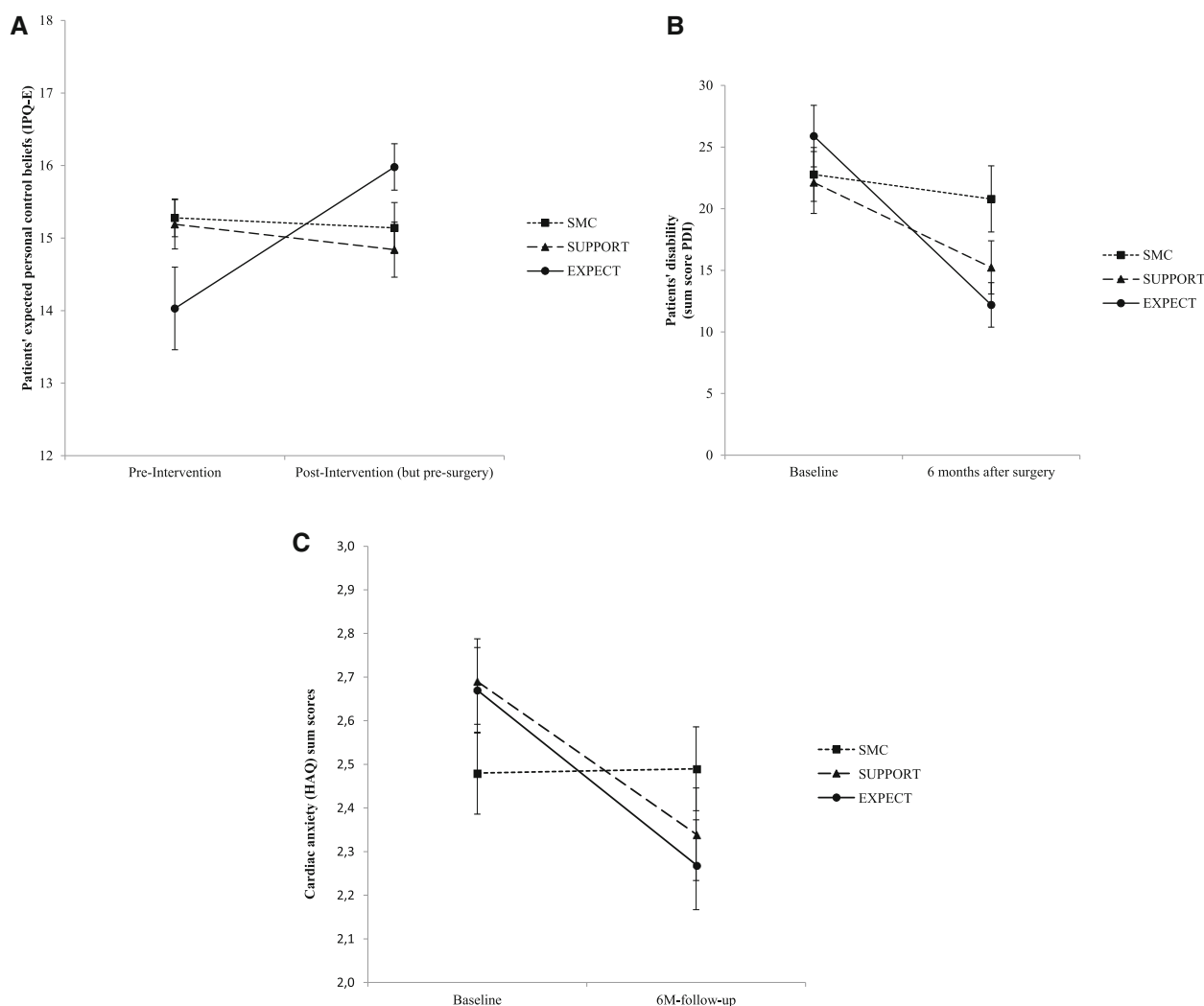


Fig. 2 Manipulation check (expectations pre- versus post-psychological intervention). Patients' expected personal control (a), patients' disability (b) and cardiac anxiety (c) improvements from baseline to 6 months follow-up. SMC Standard Medical Care, SUPPORT Supportive Therapy, EXPECT Expectation Manipulation Intervention. Data from estimated marginal means analyses

receiving SUPPORT ($P = 0.748$) or SMC ($P = 0.329$). Post hoc tests revealed significant advantages for the EXPECT group compared to SMC ($F = 5.9$; $P = 0.018$), but also compared to SUPPORT ($F = 7.3$; $P = 0.009$), while the SUPPORT group was similar to SMC ($F = 0.2$; non-significant). For physical QoL, both psychological intervention groups reported better outcome than the SMC group, indicated by an overall group \times assessment interaction, and significant improvements in both psychological intervention groups (Table 2). Post hoc tests revealed significant advantages of EXPECT versus SMC ($F = 6.3$; $P = 0.015$), while the other comparisons of two groups were non-significant (SUPPORT vs. SMC $F = 3.1$, $P = 0.081$; EXPECT vs. SUPPORT $F = 0.3$, non-significant).

A significant advantage of the EXPECT group was also found for subjective ability to work at follow-up (Table 2).

Only patients of the EXPECT group reported significantly more hours of working ability, compared to SMC. The increase of metabolic equivalents of physical activity after surgery at follow-up was significantly different between groups (IPAQ), with significant increases of physical activity in both intervention groups (EXPECT: $P < 0.001$; SUPPORT: $P < 0.001$), but not in the SMC group ($P = 0.673$). Repeated measure analyses of pairs of two groups comparing follow-up scores and controlling for baseline scores confirmed more improvement in the psychological intervention groups versus SMC (EXPECT vs. SMC $F = 5.87$, $P = 0.019$; SUPPORT vs. SMC $F = 10.17$, $P = 0.002$), while the two pre-surgery intervention groups did not differ (EXPECT vs. SUPPORT $F = 0.14$; non-significant).

For cardiac anxiety, a significant interaction (Fig. 2c) indicated that improvements were highly significant in

Table 2 Outcome measures at baseline and 6 months after surgery of patients receiving standard medical care (SMC), Supportive Intervention (SUPPORT) or Expectation Manipulation Intervention (EXPECT) (observed means)

| | (A) SMC | (B) SUPPORT | (C) EXPECT | Test statistic (F scores indicate interaction terms) | Significant pre-post comparisons |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Disability (PDI) | | | | | |
| Baseline | 22.78 (18.36–27.19) | 22.14 (17.04–27.23) | 25.89 (20.81–30.97) | $F(2, 102.542) = 4.762$; | B, C |
| Follow-up | 20.79 (15.35–26.23) | 15.23 (10.82–19.65) | 12.19 (8.50–15.89) | $P = 0.011$ | |
| Mental quality of life (SF-12) | | | | | |
| Baseline | 48.96 (45.71–52.20) | 51.60 (48.56–54.63) | 47.98 (43.66–52.31) | $F(2, 94.803) = 4.627$; | C |
| Follow-up | 50.58 (47.02–54.14) | 52.40 (48.83–55.97) | 56.74 (54.29–59.19) | $P = 0.012$ | |
| Physical quality of life (SF-12) | | | | | |
| Baseline | 40.26 (36.80–43.73) | 39.55 (35.82–43.29) | 37.15 (34.04–40.26) | $F(2, 103.928) = 3.186$; | B, C |
| Follow-up | 40.28 (36.58–43.98) | 45.21 (41.23–49.19) | 44.77 (41.13–48.41) | $P = 0.045$ | |
| Patient subjective working ability in hours per week follow-up | 15.97 (10.50–21.43) | 17.14 (10.45–23.80) | 25.40 (19.90–30.90) | $F(2, 74) = 3.325$; $P = 0.041^a$ | AC ^a , BC ^a |
| Physical activity levels (IPAQ) | | | | | |
| Baseline | 2668.40 (1919.56–3417.24) | 2635.54 (1547.50–3723.57) | 2433.63 (1249.51–3617.75) | $F(2, 72.915) = 4.776$; | B, C |
| Follow-up | 2957.64 (2128.50–3786.78) | 5388.21 (3618.71–7157.71) | 4700.60 (3470.76–5930.45) | $P = 0.011$ | |
| Cardiac anxiety (CAQ) | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 2.48 (2.29–2.67) | 2.68 (2.47–2.90) | 2.67 (2.44–2.89) | $F(2, 107.021) = 3.980$; | B, C |
| Follow-up (after 6 months) | 2.50 (2.31–2.69) | 2.34 (2.11–2.57) | 2.29 (2.11–2.47) | $P = 0.022$ | |
| Anxiety (HADS) | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 4.03 (3.07–4.98) | 4.55 (3.42–5.67) | 5.17 (3.47–6.86) | $F(2, 102.409) = 1.325$; | |
| Follow-up (after 6 months) | 3.24 (2.42–4.05) | 2.52 (1.52–3.51) | 3.61 (2.22–4.99) | $P = 0.270$ | |
| Depression (HADS) | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 4.59 (3.60–5.58) | 4.00 (2.89–5.11) | 5.11 (3.75–6.47) | $F(2, 99.211) = 2.604$; | |
| Follow-up (after 6 months) | 3.68 (2.62–4.75) | 1.88 (1.20–2.57) | 2.58 (1.60–3.56) | $P = 0.079$ | |
| Outcome expectations (IPQ-E) | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 12.05 (11.49–12.62) | 12.61 (12.10–13.12) | 12.37 (11.90–12.83) | $F(2, 98.882) = 0.084$; $P = 0.919$ | |
| Post psychological intervention | 11.94 (11.32–12.56) | 12.29 (11.97–12.60) | 12.09 (11.52–12.66) | | |
| Expected personal control (IPQ-E) | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 15.28 (14.74–15.81) | 15.24 (14.55–15.92) | 14.03 (12.90–15.16) | $F(2, 103.971) = 8.748$; $P < 0.001$ | C |
| Post psychological intervention | 15.16 (14.43–15.88) | 14.91 (14.13–15.68) | 16.06 (15.40–16.73) | | |
| Patients rehospitalized after CABG, n (%) ^a | | | | | |
| Follow-up | 9 (26.47) | 7 (23.33) | 3 (9.38) | $\chi^2 (2) = 3.380$; $P = 0.185$ | |

Table 2 Outcome measures at baseline and 6 months after surgery of patients receiving standard medical care (SMC), Supportive Intervention (SUPPORT) or Expectation Manipulation Intervention (EXPECT) (observed means) (Continued)

| LVEF, n (%) at follow-up | | | | | χ^2 (2) = 5.138; P = 0.077 | Follow-up: AC |
|--|-----------------------|-----------------------|----------------------|--|---------------------------------------|----------------------|
| | | | | | | |
| ≥ 50 | 25 (80.6) | 23 (88.5) | 24 (100) | | | |
| 49–30 | 6 (19.4) | 3 (11.5) | 0 (0) | | | |
| < 30 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | | |
| Interleukin-6 (pg/mL) ^a | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 3.71 (2.14–5.27) | 2.10 (1.34–2.86) | 3.58 (1.91–5.25) | | F = (6, 216.924) = 2.523; P = 0.022 | |
| Post psychological intervention | 3.06 (2.03–4.10) | 1.83 (1.44–2.22) | 3.44 (2.07–4.82) | | | |
| After surgery | 24.75 (18.61–30.89) | 19.56 (13.63–25.49) | 19.90 (15.63–24.18) | | | |
| Follow-up (after 6 months) | 4.83 (2.99–6.68) | 3.66 (2.16–5.16) | 2.39 (1.38–3.41) | | | |
| Interleukin-8 (pg/mL) | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 5.48 (4.05–6.90) | 5.56 (4.33–6.79) | 5.78 (4.18–7.38) | | F = (6, 206.632) = 4.186; P = 0.001 | Post-surgery: AB, AC |
| Post psychological intervention | 4.76 (3.86–5.66) | 5.13 (3.89–6.38) | 5.52 (3.73–7.30) | | | |
| After surgery | 13.71 (11.44–15.97) | 10.31 (8.14–12.48) | 11.02 (8.64–13.40) | | | |
| Follow-up (after 6 months) | 5.08 (3.63–6.52) | 4.83 (4.22–5.45) | 6.07 (4.76–7.37) | | | |
| Tumor necrosis factor alpha (pg/mL) ^a | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 2.01 (1.60–2.42) | 1.48 (1.19–1.76) | 1.61 (1.39–1.83) | | F(6, 174.813) = 1.404; P = 0.216 | |
| Post psychological intervention | 2.20 (1.78–2.62) | 1.54 (1.32–1.76) | 1.72 (1.43–2.01) | | | |
| After surgery | 3.63 (2.72–4.54) | 2.17 (1.81–2.52) | 3.12 (2.51–3.72) | | | |
| Follow-up (after 6 months) | 2.66 (2.00–3.32) | 1.72 (1.48–1.96) | 2.09 (1.70–2.49) | | | |
| C-reactive protein (μg/mL) ^a | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 2.49 (1.84–3.15) | 2.23 (1.32–3.15) | 2.96 (2.00–3.92) | | F(6, 209.520) = 1.410; P = 0.212 | |
| Post psychological intervention | 2.22 (1.62–2.81) | 2.19 (1.52–2.86) | 3.42 (2.07–4.76) | | | |
| After surgery | 123.93 (94.24–153.62) | 101.71 (77.65–125.76) | 96.14 (76.91–115.38) | | | |
| Follow-up (after 6 months) | 4.23 (2.05–6.42) | 4.17 (1.96–6.38) | 2.33 (1.54–3.12) | | | |

For significant group × time interactions follow-up tests were calculated. 'Significant pre-post comparisons' (last column) means that the baseline value was significantly different from the post value for the groups stated in this column (e.g., 'B, C' would indicate that for SUPPORT and EXPECT the baseline values were significantly different from the post values within both groups, but for SMC baseline and post values did not differ significantly). For variables only reported at follow-up (e.g., working ability) and for biological variables (four assessment points), the letters indicate significant group differences at the indicated time point. (e.g., 'Follow-up: AC' would indicate that groups SMC and EXPECT have significantly different scores at follow-up)

^aBecause this variable was only assessed at follow-up, the column "test statistics" includes group comparison (three groups), while the column "pre-post comparison" includes pairwise comparisons
PDI Pain Disability Index, SF-12 Short-Form Health Survey, IPAQ International Physical Activity Questionnaire, CAQ Cardiac Anxiety Questionnaire, HADS Hamilton Anxiety and Depression Scale, IPQ-E Expected Illness Perception Questionnaire, CABG coronary artery bypass graft, LVEF left ventricular ejection fraction

the EXPECT ($P < 0.001$) and the SUPPORT group ($P < 0.01$), but not after SMC. Accordingly, repeated measure analyses of pairs of two groups comparing follow-up scores and controlling for baseline scores confirmed improvements of EXPECT and SUPPORT versus SMC (EXPECT vs. SMC $F = 6.78$, $P = 0.011$; SUPPORT vs. SMC $F = 4.25$; $P = 0.043$; EXPECT vs. SUPPORT $F = 0.36$; non-significant). For depression, significant decreases between admission and follow-up indicated general improvements on this variable, but no group specific changes (main effect for time: $F(3, 220.6) = 17.3$; $P < 0.001$). A similar pattern was found for general anxiety (main effect for time: $F(3, 207.7) = 11.6$; $P < 0.001$).

Immune parameters

A significant change in immune response after surgery was confirmed for pro-inflammatory cytokines and CRP (Table 2; main effects for assessment time IL-6 $F(3, 218.319) = 198.192$, $P < 0.001$; IL-8 $F(3, 208.965) = 93.369$, $P < 0.001$; TNF- α $F(3, 174.603) = 54.807$, $P < 0.001$; CRP $F(3, 208.298) = 911.370$, $P < 0.001$). Significant interactions between group and assessment time were caused by decreased post-surgery IL-8 levels (Fig. 3b). Pairwise comparisons per assessment point revealed only significant group differences after surgery – both groups with psychological interventions had lower scores than patients in the SMC group (EXPECT $P = 0.028$; SUPPORT $P = 0.01$), with no significant difference between EXPECT and SUPPORT ($P > 0.20$). In addition, patients in the EXPECT group had lower (log-transformed) IL-6 concentrations at follow-up (Fig. 3a). Pairwise comparisons per assessment point revealed one significant finding, namely that EXPECT patients had significantly lower log-IL-6 scores than SMC patients at follow-up ($P = 0.006$).

Medical outcomes, adverse events

LVEF scores at baseline are reported in Table 1 ($n = 105$), LVEF scores at follow-up are reported in Table 2 ($n = 81$). Most patients achieved satisfactory LVEF scores ($>50\%$) at follow-up, with some advantages in the EXPECT group (100% of patients) compared to the SUPPORT (88.5%) and SMC (80.6%) groups. These differences were significant on a trend level ($\chi^2(2) = 5.138$; $P = 0.077$); considering cell sizes and baseline differences, this will not be further interpreted. Although rehospitalization scores after surgery were lowest in the EXPECT group (9% vs. 23% in the SUPPORT and 26% in the SMC group), this difference failed to achieve statistical significance ($\chi^2(2) = 3.380$; $P = 0.185$; Table 2). The groups did not differ substantially in terms of medication intake or adverse cardiac events after CABG or during follow-up (Additional file 1). Acceptability and satisfaction with the psychological interventions was very high without reporting of any negative effects (details see [18]).

Discussion

Our general research question was whether placebo mechanisms, such as patient expectations, can be utilized to improve outcome in invasive medical interventions such as CABG. We developed a brief psychological intervention that can be carried out in a cardiac surgery environment, and which focuses on the optimization of patients' expectations about course and outcome after cardiac surgery. Patients who received the expectation-oriented intervention (EXPECT) reported lower disability and improved QoL 6 months after surgery. This result is further underlined by patient ratings about their fitness for work – patients receiving this intervention reported to be able to work significantly more hours per week than patients receiving SMC or a psychological control intervention (SUPPORT). The fact that recovery was significantly improved in the EXPECT group underpins the relevance of specifically targeting patient expectations beyond employing general therapeutic techniques such as an empathic and supportive relationship.

While the SUPPORT group did not achieve the same positive results as the EXPECT group, their outcome was still better than in the SMC group for some (e.g., physical activity, cardiac anxiety), but not all variables (no significant advantage in disability, working ability, QoL, depression, or anxiety). We introduced the SUPPORT group as an “attention control group” to the EXPECT group. However, empathic interactions and a positive therapeutic relationship are also considered to be effective placebo mechanisms, and they can substantially enhance treatment efficacy, while reducing risks for negative events [31–33]. Therefore, the SUPPORT group covers the placebo mechanism of empathy, while the EXPECT group covers both empathy and expectation modification. Similar improvements in cardiac anxiety between SUPPORT and EXPECT group could indicate that SUPPORT offers significant help in the reduction of pre-surgery anxieties, that can even contribute to biological post-surgery processes (e.g., IL-8). However, the study design characteristics could also contribute to the SUPPORT effects – the use of the same trainers for both treatments reduces error variance due to therapist differences, but could carry with it some risk of contamination effects. Although treatment fidelity checks indicated satisfactory adherence to the different treatment protocols, modest contamination effects could still have occurred.

Increases in CRP and pro-inflammatory cytokine levels confirmed the inflammatory response after surgery. However, cytokine levels were also affected by the intervention post-surgery and during the recovery process. Both psychological preoperative interventions induced lower IL-8 increases after surgery. In addition, IL-6 concentrations were the lowest in the EXPECT group at 6 months follow-up. These cytokines may play a major

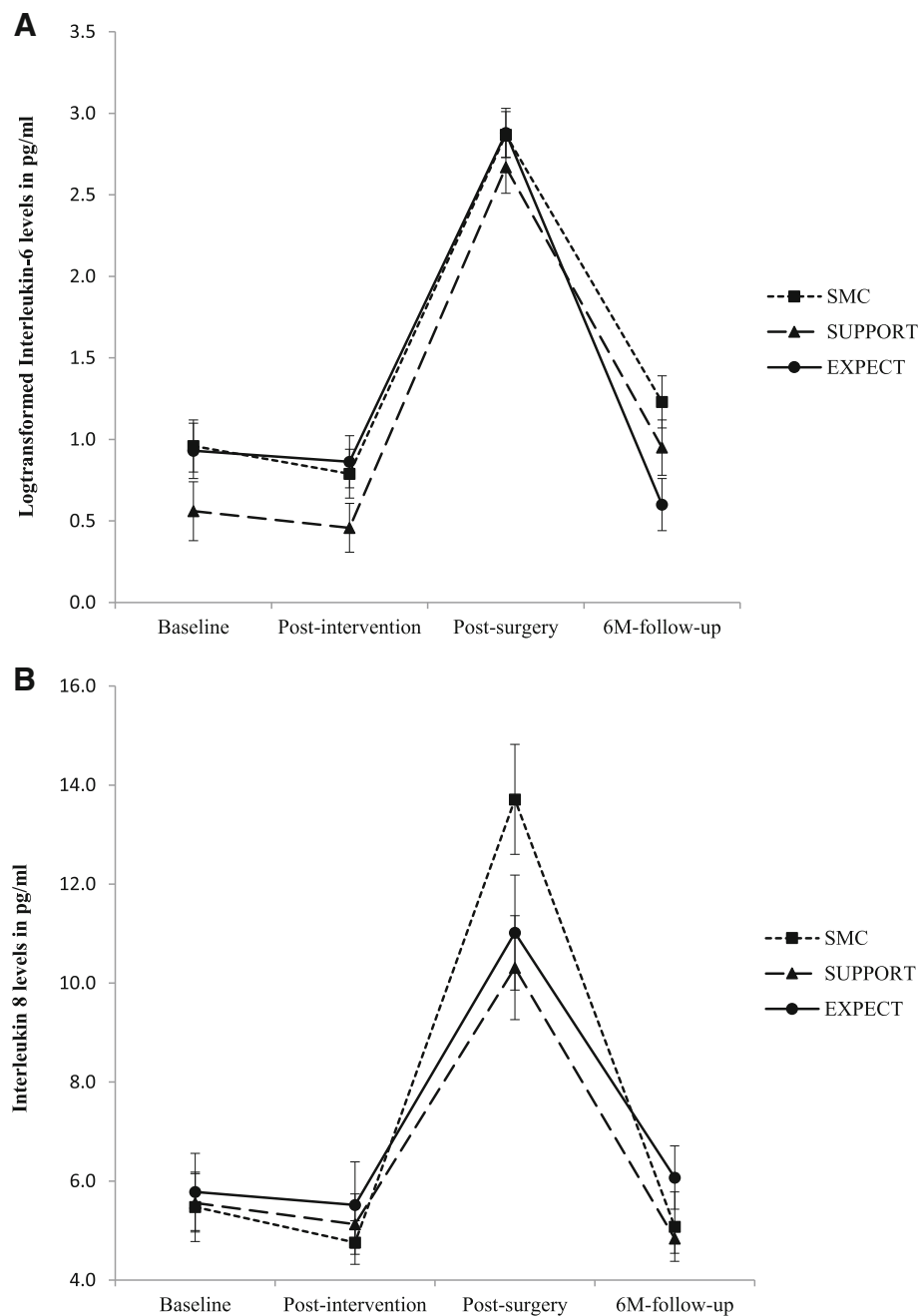


Fig. 3 Interleukin-6 (log transformed because of distribution violations) (a) and interleukin-8 levels (b) by treatment groups at baseline, after intervention, after surgery, and 6 months after surgery. * significant group differences at $P < 0.05$. Data from estimated marginal means analyses. SMC standard medical care, SUPPORT supportive therapy, EXPECT expectation manipulation intervention

role in the pathogenesis of coronary artery diseases and their treatments [34], although the functional relevance of these effects has to be further investigated. Of note, treatment-specific factors and placebo mechanisms frequently use similar pathways of action, e.g., opioid pathways in placebo analgesia [35], dopaminergic pathways of placebo effects in Parkinson's disease [36], or neural plasticity effects of context factors in psychopharmacological

treatments [37]. Therefore, an immunological pathway of expectation-based interventions in heart surgery patients as one potential trajectory would parallel the findings from other clinical conditions.

In general, most clinical trials in medicine focus on the so-called specific treatment mechanisms, and on how to optimize them. However, to optimize treatment outcome, it is not enough to only optimize surgery procedures, drug

compositions, etc. Treatment regimes should also be designed to optimize patient-specific and contextual factors that also contribute to positive treatment outcomes. These person-specific aspects (such as expectation) and contextual factors interact with treatment-specific factors, and must be taken into consideration for optimized treatment planning.

Limitations

Despite positive effects on our primary outcome disability, for several clinical variables, only a trend in favor of EXPECT was found, and it is unclear whether larger studies could provide even more convincing results (e.g., on variables such as re-hospitalization or LVEF). Rehospitalization rates, for instance, were too low in our trial to show significant group differences. Moreover, our manipulation check analyses confirmed intervention effects on “control expectations”, while specific effects on outcome expectations remained unclear. Larger, multi-centered trials are therefore required not only to generalize from one study site to healthcare systems in general, but also to investigate further clinical outcome variables. Sensitivity analyses and identification of subgroups who maximally benefit from our interventions should follow. Immune parameters should be only interpreted with caution, and need more sophisticated investigations to better understand their functionality. In general, the nature of this trial is on providing first evidence for an innovative approach, while confirmatory trials should follow.

Conclusions

To conclude, we were able to show that utilization of placebo mechanisms is helpful to improve outcome even in highly invasive medical interventions. A short-term psychological intervention can be feasibly implemented in a cardiac surgery unit, and participating in this intervention improved long-term outcome after CABG, in particular disability and QoL. Compared to previous studies of psychological interventions in cardiac patients, our intervention trial is characterized by a strong focus on expectations, and a large sample size. A replication of this approach and extension to other clinical interventions is warranted.

Additional file

Additional file 1: Figure S4. Individual courses of disability scores in the three treatment conditions. **Figure S5.** a: Quality of Life (mental). b: Anxiety. c: Depression. **Table S3.** Means and percentages of patients' medication at hospital admission for Standard Medical Care (SMC), Supportive Therapy (SUPPORT) or Expectation Manipulation Intervention (EXPECT). **Table S4.** Means and percentages of patients' medication at hospital discharge for Standard Medical Care (SMC), Supportive Therapy (SUPPORT) or Expectation Manipulation Intervention (EXPECT). **Table S5.** Further outcome variables. (DOC 283 kb)

Abbreviations

CABG: coronary artery bypass graft surgery; CRP: C-reactive protein; EXPECT: psychological intervention focusing on the modification of patient's expectations; IL-6: Interleukin 6; IL-8: Interleukin 8; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; LVEF: left ventricular ejection fraction; QoL: quality of life; SMC: standard medical care; SUPPORT: psychological Intervention focusing on empathy and emotions of patients

Acknowledgements

Funding

This study is part of the Transregional Research Unit FOR 1328: ‘Expectation and conditioning as basic processes of the placebo and nocebo response – From neurobiology to clinical applications’, funded by the German Research Foundation DFG and granted to Dr Rief et al. Funding was unconditional, and funding source had no influence on study conduct and study report.

Authors' contributions

Contributions to study design and writing of protocol: WR, RM, MSM, MS, KP; Recruitment: JL, CA, SS, RM; data analyses: SS, JL, CA, MS, KP; Writing of this manuscript: WR and all other co-authors. Full access to data: WR, JL, CA, SS. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

Johannes A.C. Laferton, Charlotte J. Auer, Meike C. Shedden-Mora, Keith J. Petrie and Stefan Salzmann declare that they have no conflict of interests. Rainer Moosdorf has received a consultant honorarium from EUSA Pharm. Winfried Rief and Manfred Schedlowski have both received honoraria for presentations on placebo mechanisms from Heel, Berlin Chemie and Bayer.

Original data

Original data files and materials are stored at the division of clinical psychology. All authors had full access to the data. Data sets are available, as long as patients' anonymity and ethical issues are respected. Additional file 1: Figure S4 shows original data for the primary outcome disability.

Author details

¹Division of Clinical Psychology, University of Marburg, Gutenbergstrasse 18, Marburg 35032, Germany. ²Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany. ³Department of Psychological Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand. ⁴Institute of Medical Psychology and Behavioral Immunobiology, University Hospital Essen, Essen, Germany. ⁵Department of Cardiac and Thoracic Vessel Surgery, Heart Centre, University of Marburg, Marburg, Germany.

Received: 31 August 2016 Accepted: 17 November 2016

Published online: 10 January 2017

References

- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(3):191–204.
- Benedetti F. Placebo effects: from the neurobiological paradigm to translational implications. *Neuron*. 2014;84(3):623–37.
- Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2015;67:697–730.
- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, Ni Mhuiricheartaigh R, Lee MC, Ploner M, Tracey I. The effect of treatment expectation on drug efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid Remifentanyl. *Sci Transl Med*. 2011;3(70):70ra14.
- Kam-Hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, Burstein R. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014;6(218):218ra5.
- Auer C, Glombiewski JA, Doering B, Winkler A, Laferton J, Broadbent E, Rief W. Patients' expectations predict surgery outcomes: a meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2016;23:49–62.
- Jonas WB, Crawford C, Colloca L, Kaptchuk TJ, Moseley B, Miller FG, Kriston L, Linde K, Meissner K. To what extent are surgery and invasive procedures effective beyond a placebo response? A systematic review with meta-analysis of randomised, sham controlled trials. *BMJ Open*. 2015;5(12), e009655.

8. Wartolowska K, Judge A, Hopewell S, Collins GS, Dean B, Rombach I, Brindley D, Savulescu J, Beard DJ, Carr AJ. Use of placebo controls in the evaluation of surgery: systematic review. *BMJ*. 2014;348:g3253.
9. Juergens MC, Seekatz B, Moosdorf RG, Petrie KJ, Rief W. Illness beliefs before cardiac surgery predict disability, quality of life, and depression 3 months later. *J Psychosom Res*. 2010;68(6):553–60.
10. Ronaldson A, Poole L, Kidd T, Leigh E, Jahangiri M, Steptoe A. Optimism measured pre-operatively is associated with reduced pain intensity and physical symptom reporting after coronary artery bypass graft surgery. *J Psychosom Res*. 2014;77:278–82.
11. Scheier MF, Matthews KA, Owens JF, Schulz R, Bridges MW, Magovern GJ, Carver CS. Optimism and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med*. 1999;159(8):829–34.
12. Arthur HM, Daniels C, McKelvie R, Hirsh J, Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery – a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133(4):253–62.
13. Furze G, Dumville JC, Miles JNV, Irvine K, Thompson DR, Lewin RJP. "Prehabilitation" prior to CABG surgery improves physical functioning and depression. *Int J Cardiol*. 2009;132(1):51–8.
14. Herdy AH, Marcchi PLB, Vila A, Tavares C, Colloca J, Niebauer J, Ribeiro JP. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery – a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(9):714–9.
15. Guo P. Preoperative education interventions to reduce anxiety and improve recovery among cardiac surgery patients: a review of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2015;24(1–2):34–46.
16. Laferton JAC, Mora MS, Auer CJ, Moosdorf R, Rief W. Enhancing the efficacy of heart surgery by optimizing patients' preoperative expectations: study protocol of a randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2013;165(1):1–7.
17. Wittchen HU, Schramm E, Zaudig M, Unland H. SKID. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV, Achse I, deutsche Version (Structured clinical interview for DSM-IV, German Version). Göttingen: Hogrefe; 1997.
18. Laferton JAC, Auer CJ, Shedden-Mora MC, Moosdorf R, Rief W. Optimizing preoperative expectations in cardiac surgery patients is moderated by level of disability: the successful development of a brief psychological intervention. *Psychol Health Med*. 2015;21:272–85.
19. Mewes R, Rief W, Martin A, Glaesmer H, Braehler E. What is normal disability? An investigation of disability in the general population. *Pain*. 2009;142:36–41.
20. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473–83.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund ULF, Yngve A, Sallis JF, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(8):1381–95.
22. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Göttingen: Hogrefe; 1995.
23. Eifert GH, Thompson RN, Zvolensky MJ, Edwards K, Frazer NL, Haddad JW, Davig J. The Cardiac Anxiety Questionnaire: development and preliminary validity. *Behav Res Ther*. 2000;38:1039–53.
24. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie KJ, Horne R, Cameron L, Buick D. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health*. 2002;17:1–16.
25. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9–13.
26. Markowitz JC, Kocsis JH, Christos P, Bleiberg K, Carlin A. Pilot study of interpersonal psychotherapy versus supportive psychotherapy for dysthymic patients with secondary alcohol abuse or dependence. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196:468–74.
27. Detry MA, Ma Y. Analyzing repeated measurements using mixed models. *JAMA*. 2016;315(4):407–8.
28. Gibbons RD, Hedeker D, DuToit S. Advances in Analysis of Longitudinal Data. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:79–107.
29. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics. London: Sage; 2013.
30. Kraemer HC. A source of false findings in published research studies adjusting for covariates. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(10):961–2.
31. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schryer RN, Nam BH, Nguyen LT, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *Br Med J*. 2008;336(7651):999–1003.
32. Colloca L, Finniss D. Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes. *JAMA*. 2012;307(6):567–8.
33. Kelley J, Kraft-Todd G, Schapira L, Kossowsky J, Riess H. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(4), e94207.
34. Mirhafez SR, Zarifian A, Ebrahimi M, Ali RFA, Avan A, Tajfard M, Mohebbati M, Eslami S, Rahsepar AA, Rahimi HR, et al. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2015;48(9):575–80.
35. Wager TD, Scott DJ, Zubieta J-K. Placebo effects on human μ -opioid activity during pain. *PNAS*. 2007;104:11056–61.
36. de la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: Mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001;293(5532):1164–6.
37. Rief W, Barsky AJ, Bingel U, Doering B, Schwarting R, Wöhr M, Schweiger U. Rethinking psychopharmacotherapy: the role of treatment context and brain plasticity in antidepressant and antipsychotic interventions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;60:51–64.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



A.4 Studie 4

Salzmann, S., Euteneuer, F., Strahler, J., Laferton, J.A.C., Nater, U.M., & Rief, W. (submitted). Optimizing expectations and distraction lead to lower cortisol levels after acute stress. Manuscript submitted for publication in *Psychoneuroendocrinology*

Optimizing expectations and distraction leads to lower cortisol levels after acute stress

Abbreviated running title: Brief psychological interventions modulate stress response

Stefan Salzmann, Dipl.-Psych.^{a*}, Frank Euteneuer, PhD.^a, Jana Strahler, PhD^{b,c}, Johannes A. C. Laferton, PhD.^{a,d}, Urs M. Nater, PhD.^c, Winfried Rief, PhD.^a

Affiliations:

^a Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

^b Department of Psychotherapy and Systems Neuroscience, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany

^c Department Clinical Biopsychology, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

^d Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Psychologische Hochschule Berlin, Berlin, Germany

- Corresponding author: Stefan Salzmann, Philipps University of Marburg, Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Gutenbergstraße 18, 35032 Marburg, Germany; telephone: 0049 6421 2823788; fax: 0049 6421 2828904; e-mail address: stefan.salzmann@staff.uni-marburg.de

Word count abstract: 248; Tables: 2, Figures: 4

Abstract

Background: A new approach of psychological interventions prior to stress aiming to optimize expectations may have beneficial effects on a person's health status by reducing physiological stress. The purpose of this experiment was to determine whether a brief psychological intervention designed to optimize personal control expectations prior to acute stress would affect perceived and biological stress responsiveness in comparison to two more established interventions (fostering gratitude or distraction) in a healthy sample.

Methods: 74 healthy participants were randomized to one of three psychological interventions prior to stress: (i) writing about ways to influence stress to optimize personal control expectations (EXPECTATION), (ii) writing a gratitude-letter (GRATITUDE) (iii) or a distraction writing task (DISTRACTION). After completing the intervention, the Maastricht acute stress test was administered to induce (psychosocial and physiological) stress. Assessments took place at baseline, post-intervention (15 min writing task) and after stress induction (additional salivary assessments: 15 and 30 min after stress). Main outcomes were expectations, emotions, perceived stress, salivary cortisol and alpha-amylase. Personality traits (eg, optimism) were assessed at baseline.

Results: EXPECTATION specifically increased personal control expectations ($p=.016$, $d=.72$) and GRATITUDE specifically increased gratitude ($p=.026$, $d=.68$). EXPECTATION and DISTRACTION led to lower cortisol concentrations after stress induction than GRATITUDE (time x group interaction: $p<.001$, $d=.88$). We detected no intervention effects on alpha-amylase or perceived stress. Optimism moderated intervention effects on cortisol ($p=.023$, $d=.74$).

Conclusions: Brief psychological interventions aiming to optimize expectations or distraction prior to stress reduce the cortisol response in healthy participants after an acute stressor.

Trial Registration: This study is registered at www.clinicaltrials.gov (NCT02848014).

Keywords: personal control expectation, gratitude, distraction, stress, salivary cortisol, salivary alpha-amylase

1. Introduction

Stress is known to be a major factor in abnormal psychological and physical conditions (Nater et al., 2013). In contrast to a person's adaptive physiological and behavioral responses when facing stressful events (stressors), a detrimental "allostatic load" indicated by too much physiological stress such as prolonged high levels of adrenaline or cortisol might accumulate when physiological systems are overstimulated for a longer time period or fail to function properly (McEwen, 1998). This may raise the disease risk and vulnerability (McEwen, 1998). A new approach of psychological interventions aiming to optimize expectations prior to a stressor might be beneficial for reducing the allostatic load and improving health status. For instance, a psychological intervention designed to optimize expectations prior to heart surgery revealed more positive personal control expectations, led to lower postoperative adrenaline levels (Salzmann et al., 2017), and improved long-term outcomes compared to a non-intervention control group (Rief et al., 2017). Since lower adrenaline levels were predictive for lower patients' disability scores 6 months after surgery, interventions aiming to reduce allostatic load by altering a person's expectations prior to stress may have the potential to improve health status beyond medical interventions in patients. They may even prevent healthy persons from becoming ill. However, it is unknown whether a brief single-session intervention to optimize expectations prior to acute stress can also reduce the physiological stress response in healthy participants. This experiment was conducted to directly compare brief intervention effects of optimizing personal control expectations with two more established brief interventions (fostering situational gratitude or distraction) before an acute stressor on perceived and biological stress response after stress.

Perceived stress and/or adaptive stress responses might be a potential pathway or means of linking positive expectations as well as emotions and better long-term health outcomes. There is evidence that expectations and emotions can be positively influenced by psychological interventions, and that this approach can be taken to improve clinical conditions and produce desirable health outcomes (Huffman et al., 2011; Peerdeman et al., 2016; Rief et al., 2017). The differential effects of specific expectation and

gratitude interventions are not yet thoroughly understood (Huffman et al., 2014; Peters et al., 2013), since most previous researchers administered interventions conducted over a longer time period that were designed to influence a variety of expectations or emotions (e.g., Huffman et al., 2011; Rief et al., 2017).

Expectations play a crucial role in placebo research, are important predictors of the course and outcome for medical interventions – even in surgical patients (Auer et al., 2016), and are thought to be a key mechanism in mental health (Rief and Glombiewski, 2017) and in subjective and physiological stress genesis (Gaab et al., 2005; Lazarus and Folkman, 1987; Ursin and Eriksen, 2010). However, approaches to utilize expectations to improve outcomes have seldom been attempted (Enck et al., 2013). The expectation of being in control or being able to cope with a stressor seems to play an important role, since personal control expectations in general are thought to be associated with a reduced psychological and physiological stress response (Dickerson and Kemeny, 2004; Mayer et al., 2016; Steptoe and Appels, 1989; Ursin and Eriksen, 2010). There is experimental evidence that a single session (20 minutes) of writing or imagining one's best possible self (BPS) in the future leads to higher positive outcome expectations and a more positive mood (Peters et al., 2013). However, studies on the acute stress response after inducing positive expectations – especially after inducing personal control expectations prior to stress in a healthy sample – are pending.

Another important, more established contributor to positive outcomes in clinical conditions are positive emotions (Huffman et al., 2011; Millstein et al., 2016). Gratitude interventions were among the most effective mental exercises in reducing distress in a study examining different positive psychology interventions in suicidal patients (Huffman et al., 2014). Experimentally induced positive emotions are associated with more adaptive physiological stress responses (Pressman and Cohen, 2005), that is reduced stress responsiveness or faster recovery from stress (Fredrickson and Levenson, 1998; Liu et al., 2016). Likewise, writing gratitude letters has also proven to be effective in increasing well-being (Layous and Lyubomirsky, 2013; Seligman et al., 2005), and in reducing subjective stress and cortisol levels (Matvienko-Sikar and Dockray, 2016).

Distraction is considered a standard coping style used during or after stressful situations (Lazarus and Folkman, 1987) and is an especially familiar coping strategy to lowering pain intensity during acute pain (Kohl et al., 2013). Recent studies have shown that distraction facilitates the diminishing of cortisol reactions in experimental stress settings (Janson and Rohleder, 2017; Zoccola et al., 2013). However, we do not know how a brief distraction intervention's effects prior to a stressor compare to those of other brief interventions.

From a psychological perspective, the fit between the person and a given stress-reducing intervention may depend particularly on personality aspects such as dispositional optimism or a person's preference and motivation (Layous and Lyubomirsky, 2013). Therefore, trait optimism and dispositional gratitude should be considered as moderators when examining interventions to raise personal control expectations or situational gratitude.

In conclusion, stress is associated with diseases and pathophysiological processes in general, while expectations, gratitude and distraction are related to better clinical outcomes or less physiological stress at least in some experiments. Interventions to foster positive personal control expectations, boost situational gratitude or focus on distraction prior to stress might help to reduce stress and could thus improve health outcomes.

Purpose of this study was to determine whether a brief psychological intervention aiming to optimize personal control expectations prior to stress would alter self-reported and biological stress responses after an acute stressor compared to interventions fostering situational gratitude or a distraction intervention. Further, we aimed to investigate whether trait optimism and dispositional gratitude would moderate intervention effects. We predicted that both the expectation and gratitude interventions would differentially improve the targeted construct and that they would lead to lowered self-reported and biological stress responses after an acute stressor as compared to the distraction condition. We expected the expectation intervention to lead to less stress than the gratitude intervention.

2. Materials and methods

2.1 Participants

Participants were healthy and aged 18 to 57 years. We included non-smoking men and women fluent in German and of normal weight (BMI 17 to 29 kg/m²). Exclusion criteria were chronic disease, mental disease, acute hay fever or current intake of psychotropic medication or regular medication intake. Women were only included if they were using oral contraceptives. We calculated an adequate sample size of N=75 to examine the time x group interaction effect with an effect size of $f=0.35$, $\alpha=.05$ and power $1-\beta=.8$ (5 assessment time points; estimated N=66; we added possible drop-outs 10-15 %).

2.2 Procedure and assessment

Participants were recruited via online advertisements and mailing lists; they were told that this study was designed to investigate any associations between personality traits and stress responsiveness. First, a telephone interview was conducted to assess the inclusion and exclusion criteria and provide information for participation as follows: avoid exhaustive physical activity prior to the experiment, avoid drinking caffeine or chewing gum on the day of the experiment, refrain from drinking alcohol and intensive physical exercise the evening before the day of the experiment.

On the day of the experiment, participants gave informed consent before sitting down on a comfortable chair in a light- and temperature-controlled room. All participants received detailed information about the upcoming stressor prior to providing informed consent; they were told that the study goal was to investigate the association between personality and stress responsiveness and that the writing intervention served to assess participants' personality. Participants had to fill in sociodemographic and personality questionnaires. The questionnaires were given and samples for salivary cortisol (sCort) and salivary alpha-amylase (sAA) analyses were taken after 10 min of rest (ie, baseline), after a short psychological intervention (15 min writing task) and immediately after applying the Maastricht acute stress test (MAST)

(Smeets et al., 2012). The MAST combines the stressful features of the Trier Social Stress Test (TSST) (Kirschbaum et al., 1993) (psychosocial evaluative threat, uncontrollability, and unpredictability) with the pain of the Cold Pressor Test (Lovallo, 1975) to create a physically and psychologically challenging laboratory stress test that is easy for just one experimenter to administer. After a preparation phase (5 min), participants are videotaped and have to put their hands in ice-cold (2°C) water for six trials of various durations (60s to 90s). Between the ice-water trials, participants are asked to immediately engage in a mental arithmetic test (counting backwards) as fast and accurately as possible, and are given negative feedback when making a mistake. To assess physiological stress response profiles via changes in sCort and sAA, participants provided two additional saliva samples (15 and 30 minutes after stress induction). Assessments took place between 2 and 6 pm to control for the daily rhythm of salivary markers. Questionnaires assessing age, sex, BMI and all instruments were presented on a computer screen.

For the psychological intervention prior to the stress (MAST), participants were randomized to one of three conditions: (i) writing about and imagining possibilities and strategies involved in how they dealt successfully with stressors in the past to optimize personal control expectations (EXPECTATION) regarding the upcoming stressful situation, (ii) writing a letter of gratitude to a significant other and thinking about the impact this had on their own lives to foster situational gratitude (GRATITUDE) (Seligman et al., 2005), or (iii) writing about neutral content (a retrospective protocol of the activities during a typical working day) to not involve feelings and to distract participants from the upcoming stressor (DISTRACTION). All interventions were similar in terms of time, attention, and writing. The participants' written materials were checked to ensure they had followed instructions. The participants were randomized (1:1:1) with “WinPepi”, version 11.62. Because women using hormonal contraceptives may exhibit a weaker endocrine stress response (Kirschbaum et al., 1999) randomization was stratified for sex. At the end of the experiment, participants received thorough information on the purpose of the experiment and were given either 20 Euros or course credit for their time. This study was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT02848014). Data were assessed from 06/2016 to 11/2016. The study

protocol was approved by the local Ethics Committee of the University of Marburg. Written informed consent was provided by all participants prior to study entry.

2.3 Measures

2.3.1 Baseline measures

The following instruments were measured at baseline: to determine the moderating roles of traits, we applied the 11-item Life Orientation Test (LOT-R) to assess dispositional optimism (Scheier et al., 1994) and the 6-item Gratitude Questionnaire (GQ-6) was used as a measure for dispositional gratitude (McCullough et al., 2002). The Beck Depression Inventory II (BDI-II) (Beck et al., 1996) was used to assess depressive symptom severity, the State-Trait-Anxiety-Depression-Inventory (STADI) (Laux et al., 2013) was used to assess trait anxiety, as well as trait depression severity to ensure participants' eligibility (no mental disorder). Research has shown that biological stress markers and chronic stress have a critical impact on physiological stress systems (Nater et al., 2013). We thus assessed perceived chronic stress with the 12-item Screening Scale for Chronic Stress (SSCS) (Schulz et al., 2004). We also evaluated the Big Five dimensions of personality (e.g. neuroticism) with the 10-item Big Five Inventory (BFI-10) (Rammstedt et al., 2013).

2.3.2 Psychological outcome measures

Personal control expectations were primarily assessed via the revised version of the Control Attitude Scale (CAS-R) (Moser et al., 2009), an 8-item questionnaire in which each item is answerable on a scale from 1 (totally disagree) to 5 (totally agree) and a sum score can be calculated. The CAS-R was complemented by a single item ("To what extent do you think you will be able to influence the stressful situation?", 11-point Likert scale (0 to 10) with verbal poles) derived from the Brief Illness Perception Questionnaire (IPQ-B) (Broadbent et al., 2006). This item reliably assessed expectation-optimizing intervention effects in one of our prior studies (Rief et al., 2017). Emotions were measured at baseline,

after the intervention, and after stress induction according to the Extended Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Janke and Glöckner-Rist, 2014). Sum scores for positive and negative emotions were calculated. To specifically assess the effects of the GRATITUDE intervention, we chose the single item of the PANAS asking for feelings of gratitude. Perceived stress was measured with a single item asking participants how stressed they feel on a 11-point Likert scale (from ‘no stress’ to ‘extremely stressed’)(Smeets et al., 2012). The STADI (state) was both a baseline measure and psychological outcome measure to assess any changes in state anxiety and depression scores.

2.3.3 Biological outcome measures

sCort (indicator for HPA axis activity) and sAA (indicator for ANS activity) are typical parameters to assess the stress-responsive biological systems (Nater et al., 2013) and were analyzed from whole saliva collected via the SaliCap[®] system (IBL, Hamburg, Germany). For each assessment, participants were asked to accumulate saliva in their mouth for 2 minutes and refrain from swallowing while doing so. The accumulated saliva was then transferred into a pre-labeled vial via a straw. At the end of each testing day, samples were stored at -20°C until analyses. sCort was analyzed using a commercially available enzyme-linked immunoassay (IBL, Hamburg, Germany), sAA activity was analyzed using a kinetic colorimetric tests with reagents from Roche (Fa. Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

2.4 Data preparation and statistics

Two participants (EXPECTATION: 1; GRATITUDE: 1) aborted the MAST (took their hands out of the water very early (<20 sec) in more than one trial before the end of the trial) and were thus excluded from analysis. A total of 72 participants were analyzed regarding all psychological outcomes. For the sCort analysis, only one and for sAA only three participants had to be excluded due to low sample volumes (sCort: 71 participants were analyzed; sAA: 69 participants were analyzed).

sAA values were subject to a correction for saliva sampling flow rate. Flow rate was calculated by the gravimetric method assuming a density of saliva of 1.0g/ml. Tubes were weighed pre- and post-filling and the flow rate is expressed in ml/min. Because we had a 2-min sampling time, we divided post - pre grams by 2. sAA output was therefore calculated as U/min by multiplying the flow rate by the amylase activity of the respective sample. Data were screened for normal distribution using Kolmogorov-Smirnov tests and boxplots were used to check for outliers. sCort and sAA were log-transformed to attain a normal distribution. It is recommended to transform outliers rather than remove them, and winsoring, replacing outliers with the next smallest/largest non-outlier, is preferred to replacement with the group mean (Cousineau and Chartier, 2015). Therefore, outliers (>3 interquartile ranges above/below the upper/lower quartile) were replaced with the next highest/lowest non-outlier value (sCort: 1.7 % and sAA: 1.5 % of all available saliva samples).

Since there is evidence that stress responses vary with sex, neuroticism, and chronic stress (DeSoto and Salinas, 2015; Nater et al., 2013), we included these variables as covariates in all analyses with repeated measures. Due to high correlations between baseline and follow-up assessments, analyses were also adjusted for baseline values (especially for physiological variables) to better assess relative differences. We additionally considered BMI as a covariate for the sCort and sAA outcomes. Unadjusted analyses (no covariates) results are reported when they differed significantly from the adjusted analyses (with covariates).

Baseline analyses were subjected to univariate analyses of variance (ANOVA) for continuous variables and Chi-square tests (χ^2) for dichotomous variables. To assess our interventions' effects (manipulation check) on personal control expectations and feelings of gratitude, we calculated ANCOVAs by comparing scores after interventions while adjusting for baseline scores for both gratitude and personal control expectation.

We used a 3 (group: EXPECTATION, GRATITUDE and DISTRACTION group) x 3 (time: baseline, post-intervention, 0 min after stressor) repeated measures ANCOVA design with Greenhouse-Geisser correction to test for intervention effects on perceived stress, anxiety and depression (both STADI) as well as positive and negative emotions (both PANAS). We applied the same design, but with 5 assessment times (baseline, post-intervention, 0 min, 15 min, 30 min after stressor) for sCort and sAA and calculated the area under the curve (AUC) with respect to the ground and with respect to increase to assess total sCort and sAA output over the course of the experiment according to the suggestions of Pruessner et al. (Pruessner et al., 2003).

For exploratory moderator analyses, we created two new variables per median split to facilitate testing the hypothesis whether differences in traits would moderate intervention effects. For both optimism and dispositional gratitude (median optimism=11; median gratitude=35), 33 participants were dichotomized to low optimism/gratitude and 39 to be high in optimism/gratitude. We used a 3 (group: EXPECTATION, GRATITUDE and DISTRACTION group) x 2 (optimism: low vs. high or trait gratitude: low vs. high) x 3 (time: baseline, post-intervention, 0 min after stressor) repeated measures ANCOVA design with Greenhouse-Geisser correction to assess the intervention effects in interaction with (low vs. high) optimism and trait gratitude. The same design, but with 5 assessment times (baseline, post-intervention, 0 min, 15 min, 30 min after stressor) was used for sCort and sAA. Calculations of AUC were also applied to test the moderating role of optimism/trait gratitude by using a 3 (group: EXPECTATION, GRATITUDE and DISTRACTION group) x 2 (optimism: low vs. high or trait gratitude: low vs. high) design adjusted for the same covariates as named above.

To control for multiple testing and false positive findings, we employed the Benjamini-Hochberg procedure for our main hypotheses. Since we expected both psychological interventions to have an effect on the respective constructs (2 ANCOVAS) and we expected an effect of the intervention group x time interaction on subjective stress, sCort and sAA (3 repeated measure ANCOVAS), we put the individual p-values of those 5 tests in ascending order and calculated Benjamini-Hochberg critical values before

comparing the p-values with the critical value. Due to the exploratory character of all other analyses, we did not correct for multiple testing. Significant omnibus-tests were followed by post-hoc tests. All statistical analyses were performed using SPSS for Windows, version 22 (IBM, Chicago, Illinois). All analyses were conducted two-tailed; the significance level was 5%. To facilitate interpretation, the data in the figures are presented in original units.

3. Results

3.1 Baseline characteristics

There were no statistically significant differences at baseline among the three treatment groups with respect to demographic, psychological, or anthropometric characteristics (Table 1). Therefore, randomization was considered successful.

Table 1. Baseline characteristics of participants receiving the expectation intervention (EXPECTATION; n=25), the gratitude intervention (GRATITUDE; n=24) or the distraction intervention (DISTRACTION; n=23).

| | EXPECTATION | GRATITUDE | DISTRACTION | |
|--|---------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| | <i>M (SD)</i> | <i>M (SD)</i> | <i>M (SD)</i> | test statistic |
| Age in years | 24.04 (7.56) | 23.08 (2.98) | 24.48 (8.12) | F(2, 69)= 0.275; p=.761 |
| Sex <i>n</i> , male (%) | 13 (52) | 14 (58.3) | 11 (47.8) | χ^2 (2)= 0.530; p=.767 |
| BMI in kg/m ² | 21.71 (1.97) | 22.12 (1.79) | 21.63 (2.80) | F(2, 69)=0.334; p=.717 |
| Trait Anxiety (STADI) | 18.91 (5.18) | 20.36 (4.77) | 19.26 (5.28) | F(2, 69)= 0.539; p=.586 |
| Trait Depression (STADI) | 18.24 (5.03) | 18.88 (5.57) | 18.09 (4.97) | F(2, 69)=0.154; p=.858 |
| Depression (BDI-II) | 6.12 (4.21) | 7.75 (6.57) | 5.87 (5.21) | F(2, 69)=0.852; p=.431 |
| Chronic stress (SCSS) | 28.88 (6.98) | 30.21 (8.06) | 29.13 (9.30) | F(2, 69)=0.182; p=.834 |
| Optimism (LOT-R) | 11.28 (2.19) | 11.42 (1.86) | 11.46 (1.94) | F(2, 69)=0.279; p=.757 |
| Gratitude (GQ-6) | 33.84 (6.00) | 35.21 (5.16) | 34.83 (4.89) | F(2, 69)=0.422; p=.657 |
| Neuroticism (BFI-10) | 6.04 (1.59) | 6.38 (1.28) | 5.48 (1.41) | F(2, 69)=2.332; p=.105 |
| Positive emotions (PANAS) | 25.24 (4.94) | 28.63 (6.63) | 28.87 (7.78) | F(2, 69)=2.368; p=.101 |
| Negative emotions (PANAS) ^a | 11.64 (1.75) | 12.29 (2.77) | 13.35 (4.15) | F(2, 69)=1.686; p=.193 |

^a = untransformed data is displayed to facilitate interpretation; statistical analyses are based on log-transformed data.

Data are shown in means (standard deviation) unless otherwise indicated.

3.2 Intervention effects on psychological outcomes

The EXPECTATION intervention raised personal control expectations (CAS-R) ($F(2, 67)=4.399$; $p=.016$; $d=.72$; Figure 1) specifically, and the GRATITUDE intervention increased gratitude scores specifically (PANAS-item) ($F(2, 67)=3.850$, $p=.026$; $d=.68$; Figure 2). Personal control expectations assessed by the B-IPQ item indicated results similar to the CAS-R's ($F(2, 67)=3.852$, $p=.026$; $d=.68$). Therefore, we considered the manipulation check as successful.

We observed no intervention effects on changes in subjective stress, anxiety (STADI), depression scores (STADI), positive or negative emotions (PANAS) (time x group interactions; Table 2).

Table 2. Repeated measures of psychological outcomes of participants receiving the expectation intervention (EXPECTATION; n=25), the gratitude intervention (GRATITUDE; n=24) or the distraction intervention (DISTRACTION; n=23) shown as estimated marginal means (*M*) and 95 % confidence intervals (95%-*CI*).

| | (A) EXPECTATION | (B) GRATITUDE | (C) DISTRACTION | group x time | main effect | main effect |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | <i>M (95%-CI)</i> | <i>M (95%-CI)</i> | <i>M (95%-CI)</i> | interaction | time | group |
| Perceived Stress ^a | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 0.749 | 0.749 | 0.749 | F(3.615, 117.499) =0.738; p=.555 | F(1.808, 117.499)=2.42 | F(2, 65)=0.491, p=.614 |
| Post-psychological intervention | 0.55 (0.34-0.76) | 0.796 (0.58-1.01) | 0.64 (0.41-0.87) | | | |
| After stress | 1.49 (1.27-1.70) | 1.48 (1.26-1.70) | 1.49 (1.26-1.72) | | | |
| Anxiety (STADI) | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 15.88 | 15.88 | 15.88 | F(2.920, 94.893)=0.989; | F(1.460, 94.893)=3.909, | F(2, 65)=2.125, p=.128 |
| Post-psychological intervention | 15.97 (14.90-17.04) | 15.60 (14.51-16.70) | 14.36 (13.19-15.54) | | | |
| After stress | 18.74 (16.79-20.68) | 19.44 (17.45-21.43) | 17.05 (14.91-19.18) | p=.400 | p=.036 | |
| Depression (STADI) | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 18.83 | 18.83 | 18.83 | F(2.781, 90.386)=0.712; | (F(1.391, 90.386)=6.429, | F(2, 65)=1.930, p=.153 |
| Post-psychological intervention | 19.61 (18.63-20.58) | 18.98 (17.97-19.99) | 18.58 (17.54-19.62) | | | |
| After stress | 24.09 (22.30-25.87) | 23.29 (21.45-25.14) | 22.08 (20.18-23.98) | p=.537 | p=.007 | |

| | (A) EXPECTATION | (B) GRATITUDE | (C) DISTRACTION | group x time | main effect | main effect |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|--|---------------------------|
| | <i>M (95%-CI)</i> | <i>M (95%-CI)</i> | <i>M (95%-CI)</i> | interaction | time | group |
| Positive emotions (PANAS) | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 27.53 | 27.53 | 27.53 | F(3.539, 115.025)=0.756; p=.541 | F(1.770, 115.025)=1.49 6, p=.228 | F(2, 65)=0.525, p=.594 |
| Post-psychological intervention | 27.48 (26.21-28.76) | 26.13 (24.83-27.43) | 26.86 (25.53-28.19) | | | |
| After stress | 24.36 (22.72-25.99) | 24.38 (22.71-26.05) | 25.31 (23.60-27.01) | | | |
| Negative emotions (PANAS) ^a | | | | | | |
| Baseline (pre-intervention) | 2.49 | 2.49 | 2.49 | F(2.671, 86.806)=0.459; p=.690 | F(1.335, 86.806)=5.875, p=.011 | F(2, 65)=1.249, p=.294 |
| Post-psychological intervention | 2.48 (2.43-2.53) | 2.53 (2.48-2.58) | 2.45 (2.40-2.51) | | | |
| After stress | 2.71 (2.60-2.82) | 2.76 (2.66-2.89) | 2.70 (2.58-2.82) | | | |

Notes: Analyses of variance with repeated measures of treatment group x time interaction. Analyses are adjusted for baseline values, sex, neuroticism and chronic stress.

^a = Analyses are based on log-transformed data.

3.3 Intervention effects on biological outcomes

3.3.1 Salivary Cortisol

The MAST resulted in marked increases in sCort ($F(2.251, 135.06)=6.829$, $p=.001$). We observed a significant time x group interaction ($F(4.278, 134.757)=6.036$; $p<.001$; $d=0.88$; Figure 3) with increased cortisol concentrations in the GRATITUDE group 15 min and 30 min after the end of stress induction compared to the EXPECTATION group ($p\leq.002$ for both assessments) and DISTRACTION group ($p<.001$ for both assessments). EXPECTATION and DISTRACTION groups displayed no significant differences ($p\geq.711$ for both assessments). Unadjusted analyses (without covariates) confirmed these findings (time x group interaction: $F(4.141, 140.779)=5.721$; $p<.001$).

Analyses of AUC with respect to the ground confirmed these findings (main effect group: $F(2, 71)=5.701$, $p=.005$; $d=.85$) with highest total cortisol output in the GRATITUDE group compared to EXPECTATION ($p=.008$) and DISTRACTION ($p=.003$), while EXPECTATION and DISTRACTION did not differ ($p=.647$). Unadjusted analyses of AUC with respect to increase ($F(2, 68)=5.372$, $p=.007$; $d=.79$) also revealed significant differences in cortisol due to the interventions (EXPECTATION vs. GRATITUDE: $p=.053$, GRATITUDE vs. DISTRACTION: $p=.002$, EXPECTATION vs. DISTRACTION: $p=.197$), while AUC analyses with respect to the ground ($F(2, 68)=1.683$, $p=.193$) revealed no significant differences.

3.3.2 Salivary Alpha-amylase

The stressor failed to significantly increase sAA values ($F(3.181, 178.147)=1.247$, $p=.292$), but unadjusted analyses indicated a marked increase in sAA output ($F(3.069, 187.194)=14.422$, $p<.001$). We observed no intervention effects on sAA output (time x group interaction: $F(6.522, 192.412)=0.498$; $p=.824$; Figure 4). Analyses of AUC with respect to the ground confirmed this null finding (main effect group: $F(2, 69)=0.340$, $p=.713$).

3.4 Exploratory moderator analyses for optimism

3.4.1 Psychological outcomes

Optimism did not moderate intervention effects on any of the psychological outcomes (for all group x optimism x time interactions: $p \geq .408$; for all optimism x group interactions: $p \geq .095$).

3.4.2 Biological outcomes

3.4.2.1 Salivary Cortisol

The group x optimism x time interaction ($F(4.502, 135.062)=1.907$; $p=.105$) was not significant, but a significant group x optimism interaction ($F(2, 60)=4.042$; $p=.023$; $d=.74$; Supplementary material: Figure 5A, B and C) indicated significantly lower overall cortisol levels for high optimistic EXPECTATION and a tendency in the GRATITUDE participants when compared to less optimistic participants undergoing the same interventions. DISTRACTION exhibited no significant differences when comparing highly and not so optimistic participants. Unlike the adjusted analyses' results, the unadjusted analyses revealed no significant group x optimism interaction ($F(2, 65)=1.565$; $p=.217$).

AUC with respect to the ground confirmed a significant group x optimism interaction ($F(2, 60)=4.242$; $p=.019$; $d=.75$) with results similar to the repeated measures ANCOVA's. Unadjusted analyses for both AUC with respect to the ground ($F(2, 65)=1.780$; $p=.177$) and AUC with respect to increase ($F(2, 65)=1.990$; $p=.145$) displayed no effect for the group x optimism interaction.

3.4.2.2 Salivary Alpha-amylase

The time x group x optimism interaction ($F(6.320, 176.967)=0.694$, $p=.662$) and group x optimism interaction ($F(2, 56)=1.743$, $p=.184$) demonstrated no effect. AUC analyses with respect to the ground confirmed the repeated measures ANCOVA results ($F(2, 58)=0.681$, $p=.51$).

3.5 Moderator analyses for dispositional gratitude

3.5.1 Psychological outcomes

Dispositional gratitude did not moderate the intervention effects on any of the psychological outcomes (for all group x optimism x time interactions: $p \geq .117$; for all optimism x group interactions: $p \geq .089$).

3.5.2 Biological outcomes

3.5.2.1 Salivary Cortisol

There was no significant interaction between time x group x gratitude ($F(4.268, 128.031)=0.483, p=.760$) or group x gratitude ($F(2, 60)=0.03, p=.971$). AUC analyses with respect to the ground confirmed this finding ($F(2, 60)=0.033, p=.968$).

3.5.2.2 Salivary Alpha-amylase

Although our sAA analyses revealed a significant time x group x gratitude interaction ($F(6.572, 184.011)=2.215, p=.038; d=.56$; Supplementary material: Figure 6A, B and C), post-hoc tests indicated no significant differences (for all $p \geq .057$). Unadjusted analyses showed no effect for the time x group x gratitude interaction ($F(6.374, 194.404)=2.071, p=.054; d=.52$).

Adjusted AUC analyses with respect to the ground displayed a marginal group x gratitude interaction ($F(2, 58)=2.561, p=.086; d=.59$), but no significant follow-up tests (for all $p \geq .052$).

4. Discussion

Our findings demonstrate that our 15-min interventions led to specific rises in personal control expectations or feelings of gratitude. Of note, each intervention aiming to manipulate one specific construct (personal control expectations or feelings of gratitude) affected the manipulated construct, but not the other one. We observed no intervention effects on subjective stress ratings or other psychological outcomes and sAA. However, sCort concentrations were influenced differentially. In contrast to our hypothesis, the GRATITUDE group revealed the highest physiological stress responses (cortisol) compared to the two other groups. Both EXPECTATION and DISTRACTION seemed effective in buffering the cortisol response.

4.1 Intervention effects

If we compare our experiment's cortisol responses with those in other studies using the TSST or the MAST without prior interventions (Hellhammer and Schubert, 2012; Skoluda et al., 2015; Smeets et al., 2012), the GRATITUDE intervention did not seem to influence cortisol reactivity at all. On the other hand, both EXPECTATION and DISTRACTION buffered cortisol reactivity after stress induction.

EXPECTATION led to attenuated cortisol concentrations after stress compared to the GRATITUDE intervention. This is in line with studies suggesting that personal control expectations are associated with a reduced physiological stress response (Dickerson and Kemeny, 2004; Gaab et al., 2005; Mayer et al., 2016; Steptoe and Appels, 1989; Ursin and Eriksen, 2010). The relevance of personal control expectations is supported by the finding that uncontrollability is an important characteristic of stressors able to elicit robust cortisol responses (Dickerson and Kemeny, 2004). Our findings are also in line with a recent study examining heart surgery patients, which showed that optimizing expectations prior to a serious stressor (heart surgery) raised personal control expectations and resulted in lower postoperative physiological stress levels (Salzmann et al., 2017). In this study, however, the intervention aimed to

optimize several expectations over several sessions and days. Our study's EXPECTATION intervention focused specifically on personal control expectations, and demonstrated a positive impact on physiological stress reactivity after just a 15-minute intervention. This finding supports the notion of the importance of personal control expectations in conjunction with stress reactivity in healthy individuals. New psychological intervention approaches aiming to optimize expectations prior to a stressor might help reduce the allostatic load and improve personal health.

The DISTRACTION intervention also revealed a buffering effect on the physiological (cortisol) stress response compared to the GRATITUDE intervention. Since the anticipatory appraisal in contrast to retrospective stress appraisal is thought to be associated with the subsequent physiological cortisol response (Gaab et al., 2005), the DISTRACTION intervention might have positively influenced the anticipatory appraisal by distracting the individual from the upcoming stressor. This would be in line with recent studies demonstrating that distraction facilitates weaker cortisol reactions compared to rumination in experimental settings (Zoccola et al., 2013) and that coping via distraction exerts a stress buffering effect on HPA-axis activity in situations without sufficient control (Janson and Rohleder, 2017). In fact, the MAST may be a stress inducing situation that fails to provide enough opportunities to engage in active coping strategies or take actual control over the stressor. Distraction is also known to be an effective strategy for handling acute pain (Kohl et al., 2013) that may have been helpful especially during the cold-water trials.

In contrast to our hypothesis, the GRATITUDE intervention resulted in higher cortisol levels than the other two interventions. Moreover, it did not seem to alter the cortisol response; other studies have reported similar cortisol responses without using interventions prior to stress (Hellhammer and Schubert, 2012; Skoluda et al., 2015; Smeets et al., 2012). This is surprising, since the evidence shows that gratitude leads to lower subjective stress levels, less depression, and higher social support over time (Wood et al., 2008). Our finding of the highest cortisol levels after stress in our GRATITUDE group (or no buffering effect on cortisol response) may be in line with research suggesting that rumination or the mental

rehearsal of past stressful events is associated with longer lasting HPA axis activity after a stressor (Zoccola and Dickerson, 2012). The content of the GRATITUDE intervention might have led to increased rumination on difficult situations or on past mistakes. Getting help from others in difficult situations may be especially valuable and therefore a reasonable element in a GRATITUDE intervention. In fact, qualitative checks of participants' writings in the GRATITUDE group confirmed that most of those participants wrote about stressful situations or their own mistakes during the intervention. Since thinking about one's own mistakes in the past might undermine one's social worth, our GRATITUDE intervention might have led to a more negative self-evaluation and greater feelings of low social worth. Feelings of low social worth and the threat of being socially evaluated are thought to be associated with cortisol concentrations (Dickerson and Kemeny, 2004).

We observed no differences in the physiological stress response when comparing the EXPECTATION to the DISTRACTION group. This might be because our stress induction offered participants too little opportunity to actively cope with the stressor, meaning that the EXPECTATION intervention was incapable of exerting strong effects – a factor that seems to be relevant to more active coping strategies leading to lower stress levels than more passive coping styles (Biondi and Picardi, 1999; Lazarus and Folkman, 1987). This would be in line with studies reporting that perceived control interacts with actual control over a stressor, in that those who have actual control experience a stronger cortisol buffering effect (Mayer et al., 2016). Future studies should investigate whether optimizing personal control expectations or using distracting interventions yield different effects in situations that differ in terms of opportunities for active coping or actual control, and how such effects compare to a non-intervention control group.

The discordance we identified between subjective and physiological stress parameters (EXPECTATION and DISTRACTION participants showed less physiological stress, but did not report less subjective stress before or after the stressor) is not surprising. Only about 25% of studies investigating cortisol responses and reporting stress perceived in combination with the (TSST) – a stress test quite similar to the one we

used in our experiment – report an association between psychological and physiological variables (Campbell and Ehlert, 2012). In addition, other working groups have reported that the physiological response to a stressor (TSST) relates to subjective stress only during but not before or after the stressor (Hellhammer and Schubert, 2012). Measures of subjective stress during the stressor would have been beneficial in our experiment.

Our finding that participants undergoing the EXPECTATION or GRATITUDE intervention had higher cortisol output while lower in optimism than those with high optimism or trait gratitude concurs with other studies. There is evidence that positive traits such as optimism or the trait positive affect are associated with general lower physiological stress levels such as cortisol (Pressman and Cohen, 2005). Due to our small sample size and the fact that our analyses were exploratory, we should interpret these results with caution.

Research has shown that personal control expectations and positive emotions can be positively influenced by psychological interventions and that this can be used to improve clinical conditions (Huffman et al., 2011; Rief et al., 2017). Our study has enhanced this knowledge by confirming the beneficial effects of more specific and much shorter interventions and demonstrating that even a 15-min intervention can differentially influence personal control expectations or feelings of gratitude. Although our intervention aiming to raise positive expectations revealed positive effects on biological parameters but not on emotions, other studies applying single-session interventions (BPS) to alter expectations reported that optimism and positive affect increased after the intervention (Peters et al., 2013). One explanation for these contrasting results might be that those investigations aimed to manipulate optimism, which is also a positive expectation about the future (but a more general one), while we specifically focused on personal control expectations regarding an upcoming stressor.

4.3 Limitations

This study has several strengths, such as its high internal validity due to the experimental setting and comparing a new EXPECTATION intervention on HPA axis and ANS activity in comparison to two more established interventions (GRATITUDE and DISTRACTION). However, our findings need to be considered in the context of several limitations. A non-intervention control group would have been useful to better evaluate intervention effects. Participants underwent interventions prior to stress, but we do not know how participants coped exactly with the stressor. This might be important and should be addressed in future studies. The small sample size means our results should not be overinterpreted, and special caution is required when considering our exploratory analyses' results. For instance, the median split used to categorize participants into low versus high optimism and dispositional gratitude might have led to a reduction in variance. Our study was an experiment using a laboratory stressor and therefore lacks ecological validity. Although there is evidence that participants exhibiting stronger stress responses to laboratory stress also had a greater overall cortisol output during the day (Kidd et al., 2014), the interaction between intervention and personality traits on stress parameters might differ in the real world. As this study assessed healthy participants, its generalizability to clinical conditions might be an issue. Although interventions aiming to optimize expectations led to lowered physiological stress in heart surgery patients (Salzmann et al., 2017), the present findings might not be readily applicable to patients suffering from other medical conditions since the underlying mechanisms might differ. This should be investigated further in the future.

4.4 Conclusion

This study has provided evidence that even very brief interventions can differentially raise personal control expectations and feelings of gratitude. Optimizing personal control expectations and a distraction intervention prior to a stressor seem to buffer HPA-axis activity after an acute stressor in a healthy sample, while a gratitude intervention does not. Similar interventions may reduce physiological stress and

Salzmann et al., Psychological interventions on stress response

have beneficial effects in patient and healthy samples. It may be important to personalize interventions depending on individual characteristics (eg, high or low in optimism).

Acknowledgement

The analyses of saliva cortisol and saliva alpha-amylase samples were supported by the graduate program “psychology of expectations” at Philipps University of Marburg.

The corresponding author had full access to all of the data in this study and takes responsibility for its integrity as well as the accuracy of the data analysis. We want to thank Katrin Bahlinger, Sina Clausen, Rabea Lausen and Bea Kiepe for their generous support on data collection.

Conflict of interest statement

The authors have no study-related financial interest to declare.

Ethical standards

All study procedures were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. Informed consent was obtained from all participants prior to being enrolled in the study. The study protocol was approved by the local IRB.

Contributions

All authors have contributed substantively to this work, have read the manuscript and approved its content.

References

- Auer, C.J., Glombiewski, J.A., Doering, B.K., Winkler, A., Laferton, J.A.C., Broadbent, E., Rief, W., 2016. Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *Int. J. Behav. Med.* 23, 49–62. doi:10.1007/s12529-015-9500-4
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G., 1996. Manual for the Beck Depression Inventory-II. Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Biondi, M., Picardi, a, 1999. Psychological stress and neuroendocrine functions in humans: the last two decades of research. *Psychother. Psychosom.* 68, 114–150.
- Broadbent, E., Petrie, K.J., Main, J., Weinman, J., 2006. The brief illness perception questionnaire. *J. Psychosom. Res.* 60, 631–7. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.10.020
- Campbell, J., Ehler, U., 2012. Acute psychosocial stress: Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology* 37, 1111–1134. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.010
- Cousineau, D., Chartier, S., 2015. Outliers detection and treatment: a review. *Int. J. Psychol. Res.* 3, 58–67. doi:10.21500/20112084.844
- DeSoto, M.C., Salinas, M., 2015. Neuroticism and cortisol: The importance of checking for sex differences. *Psychoneuroendocrinology* 62, 174–179. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.07.608
- Dickerson, S.S., Kemeny, M.E., 2004. Acute Stressors and Cortisol Responses: A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychol. Bull.* 130, 355–391. doi:10.1037/0033-2909.130.3.355
- Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., Rief, W., 2013. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 191–204. doi:10.1038/nrd3923
- Fredrickson, B.L., Levenson, R.W., 1998. Positive Emotions Speed Recovery from the Cardiovascular Sequelae of Negative Emotions. *Cogn. Emot.* 12, 191–220. doi:10.1080/026999398379718
- Gaab, J., Rohleder, N., Nater, U.M., Ehler, U., 2005. Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrinology* 30, 599–610. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.02.001
- Hellhammer, J., Schubert, M., 2012. The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology*. doi:10.1016/j.psyneuen.2011.05.012
- Huffman, J.C., DuBois, C.M., Healy, B.C., Boehm, J.K., Kashdan, T.B., Celano, C.M., Denninger, J.W., Lyubomirsky, S., 2014. Feasibility and utility of positive psychology exercises for suicidal inpatients. *Gen. Hosp. Psychiatry* 36, 88–94. doi:10.1016/j.genhosppsy.2013.10.006

- Huffman, J.C., Mastromauro, C. a., Boehm, J.K., Seabrook, R., Fricchione, G.L., Denninger, J.W., Lyubomirsky, S., 2011. Development of a positive psychology intervention for patients with acute cardiovascular disease. *Heart Int.* 6, 47–54. doi:10.4081/hi.2011.e13
- Janke, S., Glöckner-Rist, A., 2014. Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS). Zusammenstellung sozialwissenschaftlicher Items und Skalen 1–15. doi:10.6102/zis146
- Janson, J., Rohleder, N., 2017. Distraction coping predicts better cortisol recovery after acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 71, 38–39. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.07.103
- Kidd, T., Carvalho, L.A., Steptoe, A., 2014. The relationship between cortisol responses to laboratory stress and cortisol profiles in daily life. *Biol. Psychol.* 99, 34–40. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.02.010
- Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Gaab, J., Schommer, N.C., Hellhammer, D.H., 1999. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom. Med.* 61, 154–62. doi:0033-3174/99/6102-0154
- Kirschbaum, C., Pirke, K.M., Hellhammer, D.H., 1993. The “Trier Social Stress Test”--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–81. doi:119004
- Kohl, A., Rief, W., Glombiewski, J.A., 2013. Acceptance, cognitive restructuring, and distraction as coping strategies for acute pain. *J. Pain* 14, 305–315. doi:10.1016/j.jpain.2012.12.005
- Laux, L. Hock, M., Bergner-Köther, R., Hodapp, V. & Renner, K.-H., 2013. STADI – State-Trait-Angst-Depressions-Inventar. Hogrefe, Göttingen.
- Layous, K., Lyubomirsky, S., 2013. The how, why, what, when, and who of happiness. *Just right Cultiv. Heal. Posit. Emot.* 473–495.
- Lazarus, R.S., Folkman, S., 1987. Transactional theory and research on emotions and coping. *Eur. J. Pers.* 1, 141–169.
- Liu, X., Ishimatsu, K., Sotoyama, M., Iwakiri, K., 2016. Positive emotion inducement modulates cardiovascular responses caused by mental work. *J. Physiol. Anthropol.* 6–13. doi:10.1186/s40101-016-0116-4
- Lovallo, W., 1975. The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology* 12, 268–282. doi:10.1111/j.1469-8986.1975.tb01289.x
- Matvienko-Sikar, K., Dockray, S., 2016. Effects of a novel positive psychological intervention on prenatal stress and well-being: A pilot randomised controlled trial. *Women and Birth* 30, e111–e118. doi:10.1016/j.wombi.2016.10.003
- Mayer, S.E., Snodgrass, M., Liberzon, I., Briggs, H., Curtis, G.C., Abelson, J.L., 2016. The psychology of HPA axis activation: Examining subjective emotional distress and control in

- a phobic fear exposure model. *Psychoneuroendocrinology* 82, 189–198.
doi:10.1016/j.psyneuen.2017.02.001
- McCullough, M.E., Emmons, R.A., Tsang, J.-A., 2002. The grateful disposition: A conceptual and empirical topography. *J. Pers. Soc. Psychol.* 82, 112–127. doi:10.1037//0022-3514.82.1.112
- McEwen, B.S., 1998. Protective and damaging effects of stress mediators. *NEJM* 338, 171–179. doi:10.1056/NEJM199801153380307
- Millstein, R.A., Celano, C.M., Beale, E.E., Beach, S.R., Suarez, L., Belcher, A.M., Januzzi, J.L., Huffman, J.C., 2016. The effects of optimism and gratitude on adherence, functioning and mental health following an acute coronary syndrome. *Gen. Hosp. Psychiatry* 43, 17–22. doi:10.1016/j.genhosppsych.2016.08.006
- Moser, D.K., Riegel, B., McKinley, S., Doering, L. V, Meischke, H., Heo, S., Lennie, T.A., Dracup, K., 2009. The Control Attitudes Scale-Revised: Psychometric evaluation in three groups of patients with cardiac illness. *Nurs. Res.* 58, 42–51. doi:10.1097/NNR.0b013e3181900ca0
- Nater, U.M., Skoluda, N., Strahler, J., 2013. Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Curr. Opin. Psychiatry* 26, 440–5. doi:10.1097/YCO.0b013e328363b4ed
- Peerdeman, K.J., van Laarhoven, A.I.M., Keij, S.M., Vase, L., Rovers, M.M., Peters, M.L., Evers, A.W.M., 2016. Relieving patients' pain with expectation interventions, *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000000540
- Peters, M.L., Meevissen, Y.M.C., Hanssen, M.M., 2013. Specificity of the Best Possible Self intervention for increasing optimism: Comparison with a gratitude intervention. *Ter. Psicol.* 31, 93–100. doi:10.4067/S0718-48082013000100009
- Pressman, S.D., Cohen, S., 2005. Does positive affect influence health? *Psychol. Bull.* 131, 925–971. doi:10.1037/0033-2909.131.6.925
- Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H., 2003. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28, 916–931. doi:10.1016/S0306-4530(02)00108-7
- Rammstedt, B., Kemper, C.J., Klein, M.C., Beierlein, C., Kovaleva, A., 2013. Eine kurze Skala zur Messung der fünf Dimensionen der Persönlichkeit A Short Scale for Assessing the Big Five Dimensions of Personality. *Jg* 7, 233–249. doi:10.12758/mda.2013.013
- Rief, W., Glombiewski, J.A., 2017. The role of expectations in mental disorders and their treatment Expectations. *World Psychiatry* 16, 210–211. doi:10.1002/wps.20427 World
- Rief, W., Shedden-Mora, M., Laferton, J.A., Auer, C., Petrie, K.J., Salzmann, S., Schedlowski, M., Moosdorf, R., 2017. Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: Results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med.* 15, 4. doi:10.1186/s12916-016-0767-3

- Salzmann, S., Euteneuer, F., Laferton, J.A.C., Auer, C.J., Shedden-Mora, M.C., Schedlowski, M., Moosdorf, R., Rief, W., 2017. Effects of Preoperative Psychological Interventions on Catecholamine and Cortisol Levels After Surgery in Coronary Artery Bypass Graft Patients: The Randomized Controlled PSY-HEART Trial. *Psychosom. Med.* 79, 806–814.
- Scheier, M.F., Carver, C.S., Bridges, M.W., 1994. Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): A reevaluation of the Life Orientation Test. *J. Pers. Soc. Psychol.* doi:10.1037//0022-3514.67.6.1063
- Schulz, P., Schlotz, W., Becker, P., 2004. *Trierer Inventar zum chronischen Stress*. Hogrefe, Göttingen.
- Seligman, M.E.P., Steen, T.A., Park, N., Peterson, C., 2005. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am. Psychol.* 60, 410–21. doi:10.1037/0003-066X.60.5.410
- Skoluda, N., Strahler, J., Schlotz, W., Niederberger, L., Marques, S., Fischer, S., Thoma, M. V., Spoerri, C., Ehlert, U., Nater, U.M., 2015. Intra-individual psychological and physiological responses to acute laboratory stressors of different intensity. *Psychoneuroendocrinology* 51, 227–236. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.10.002
- Smeets, T., Cornelisse, S., Quaedflieg, C.W.E.M., Meyer, T., Jellicic, M., Merckelbach, H., 2012. Introducing the Maastricht Acute Stress Test (MAST): A quick and non-invasive approach to elicit robust autonomic and glucocorticoid stress responses. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1998–2008. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.04.012
- Steptoe, A.E., Appels, A.E., 1989. *Stress, personal control and health*. Wiley, Chichester.
- Ursin, H., Eriksen, H.R., 2010. Cognitive activation theory of stress (CATS). *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 877–881. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.03.001
- Wood, A.M., Maltby, J., Gillett, R., Linley, P.A., Joseph, S., 2008. The role of gratitude in the development of social support, stress, and depression: Two longitudinal studies. *J. Res. Pers.* 42, 854–871. doi:10.1016/j.jrp.2007.11.003
- Zoccola, P.M., Dickerson, S.S., 2012. Assessing the relationship between rumination and cortisol: A review. *J. Psychosom. Res.* 73, 1–9. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.03.007
- Zoccola, P.M., Figueroa, W.S., Rabideau, E.M., Woody, A., 2013. Differential effects of post-stressor rumination and distraction on C-reactive protein in healthy women. *Psychosom Med* 75, A-41. doi:10.1037/hea0000019

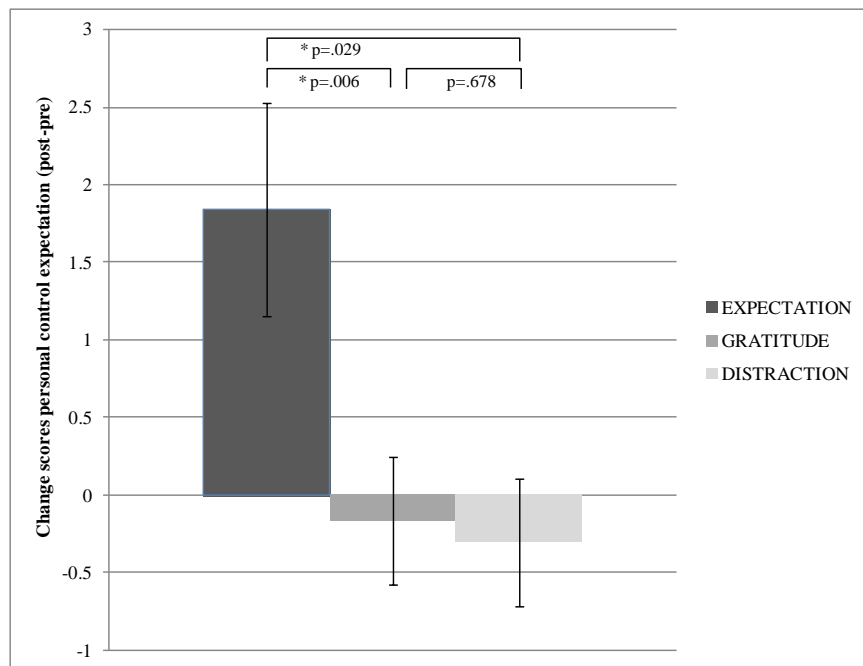


Figure 1. Impact of psychological interventions on personal control expectations assessed by the CAS-R in all three intervention groups. Error bars indicate standard error of the mean.

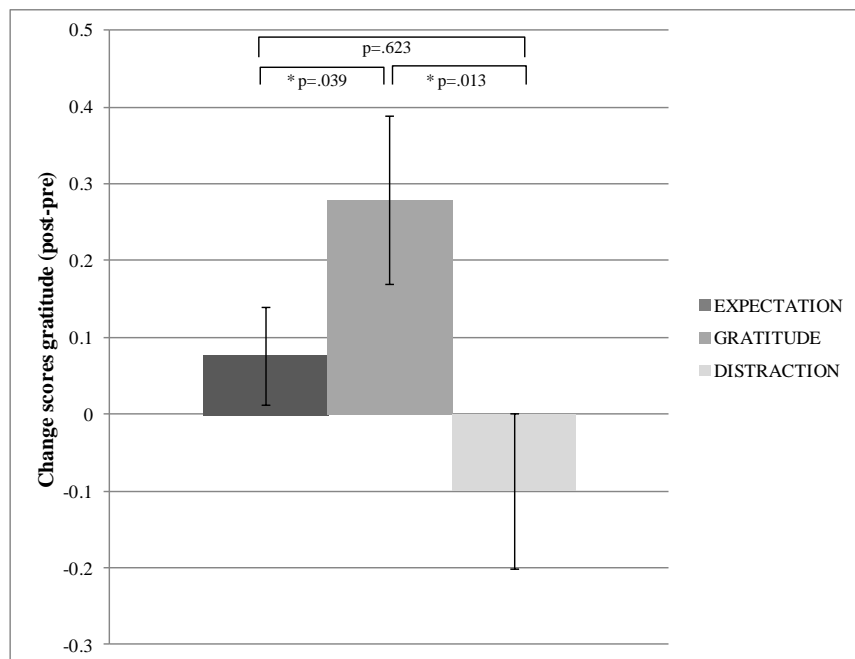


Figure 2. Impact of psychological interventions on gratitude scores assessed by the PANAS in all three intervention groups. Error bars indicate standard error of the mean.

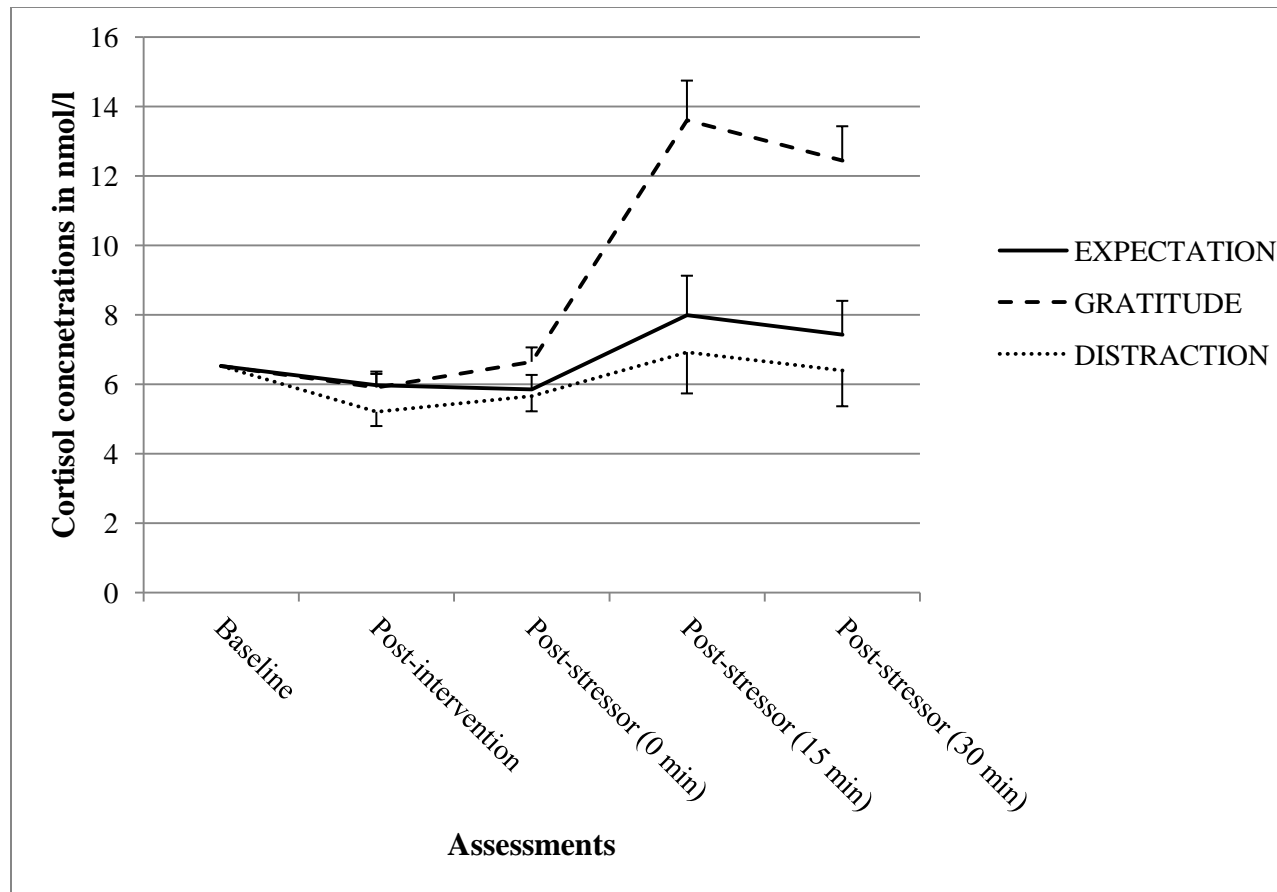


Figure 3. Saliva cortisol concentrations of all 5 measurements by intervention group (EXPECTATION, GRATITUDE and DISTRACTION). Untransformed data is displayed as estimated marginal means in nmol/l to facilitate interpretation (adjusted for baseline sCort values, sex, BMI, neuroticism and chronic stress as covariates). Error bars indicate standard error of the mean. Statistical analyses are based on log-transformed values.

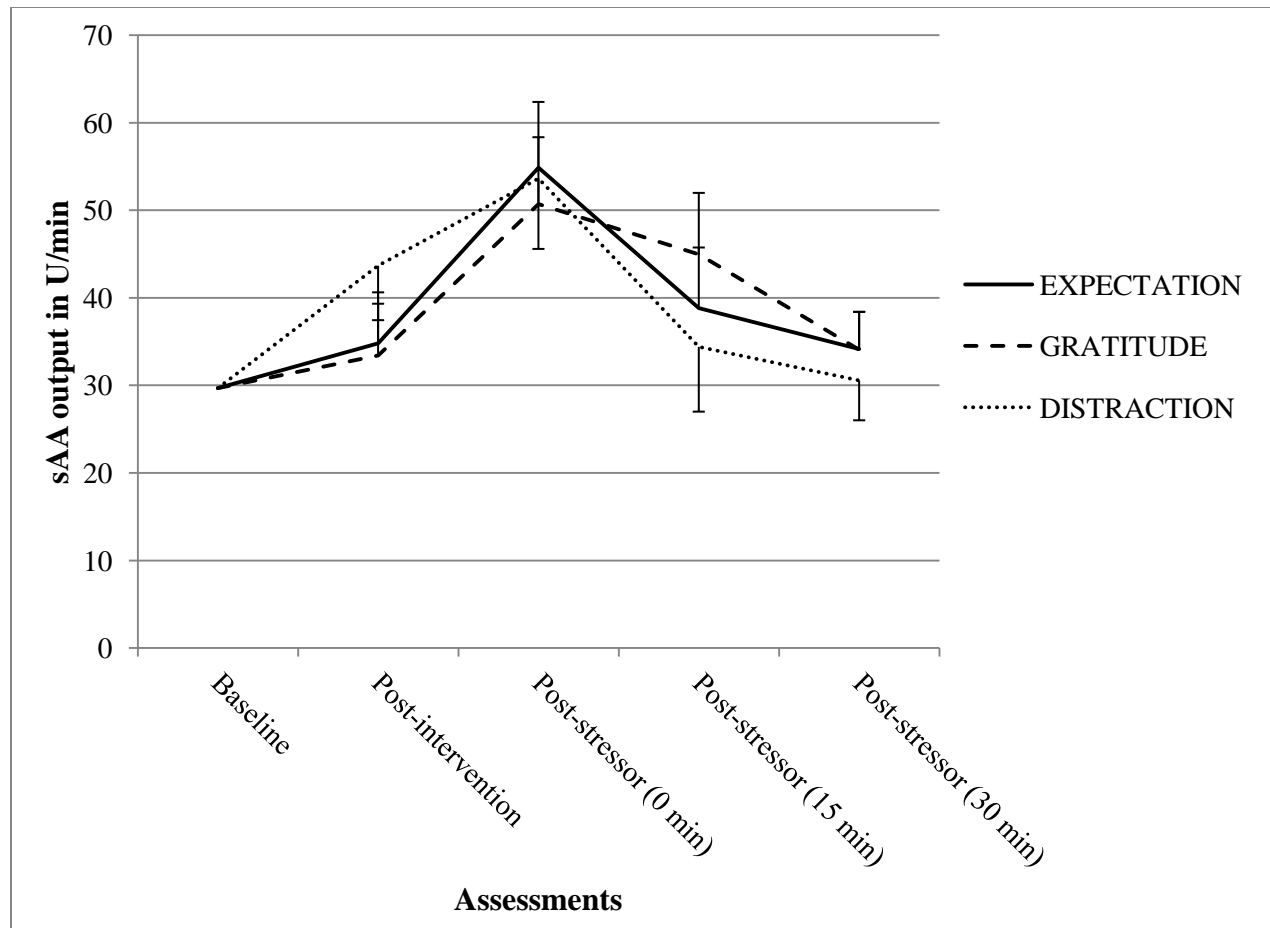


Figure 4. Saliva alpha-amylase output of all 5 measurements by intervention group (EXPECTATION, GRATITUDE or DISTRACTION).

Untransformed data is displayed as estimated marginal means in U/min to facilitate interpretation (adjusted for baseline sAA values, sex, BMI, neuroticism and chronic stress as covariates). Error bars indicate standard error of the mean. Statistical analyses are based on log-transformed values.

Supplementary material

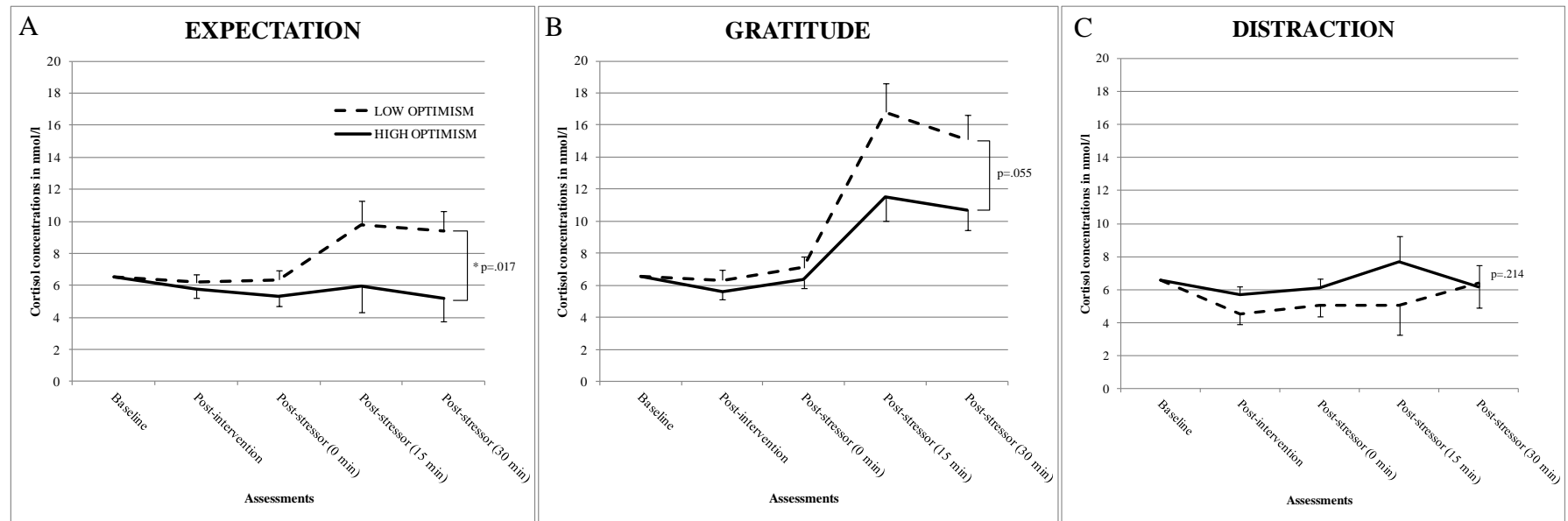


Figure 5 A, B and C. Saliva cortisol concentrations of all 5 measurements for low and high optimistic participants by intervention group ((A) EXPECTATION, (B) GRATITUDE or (C) DISTRACTION). Untransformed data is displayed as estimated marginal means in nmol/l to facilitate interpretation (adjusted for baseline sCort values, sex, BMI, neuroticism and chronic stress as covariates). Error bars indicate standard error of the mean. Statistical analyses are based on log-transformed values. P-values displayed are follow-up tests to compare low and high optimistic participants receiving the same intervention following a significant group x optimism interaction ($F(2, 60)=4.042$; $p=.023$; $d=.74$).



Figure 6 A, B and C. Saliva alpha-amylase output of all 5 measurements for participants with low and high dispositional gratitude by intervention group ((A) EXPECTATION, (B) GRATITUDE or (C) DISTRACTION). Untransformed data is displayed as estimated marginal means in U/min to facilitate interpretation (adjusted for baseline sAA values, sex, BMI, neuroticism and chronic stress as covariates). Error bars indicate standard error of the mean. Statistical analyses are based on log-transformed values. Although analyses on sAA displayed a significant time x group x gratitude interaction ($F(6.572, 184.011)=2.215, p=.038; d=.56$), post-hoc tests indicated no significant differences (for all $p \geq .057$).

B. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist nicht Bestandteil dieser Veröffentlichung.

C. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Präoperative Erwartungsoptimierung und deren psychoneuro-
immunologische Effekte bei herzchirurgischen
Patienten“

selbstständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als
der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner
anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken
gedient.

Marburg, September 2017

Stefan Salzmann